

**CELLULOSE UND CELLULOSEDERIVATE
ALS REAKTIONSPARTNER FÜR
KATIONISCHE WIRKSTOFFE IN ARZNEIFORMEN**

Luise Henschel

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556029_0035

CELLULOSE UND CELLULOSEDERIVATE ALS REAKTIONSPARTNER
FÜR KATIONISCHE WIRKSTOFFE IN ARZNEIFORMEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Luise Henschel
aus Potsdam

München 1973



Berichterstatter:

1. Professorin Dr. Elsa Ullmann
2. Professor Dr. Dr. h. c. mult. Prof. h. c. Georg Maria Schwab

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 7. 1973

Die vorliegende Arbeit wurde in der pharmazeutisch-technologischen Abteilung des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Meiner hochverehrten akademischen Lehrerin

Frau Professorin Dr. Elsa ULLMANN,

unter deren Anleitung die Arbeit entstand, danke ich herzlich für ihre unermüdliche Geduld und ständige Hilfsbereitschaft.

Ich danke außerdem Herrn Dr. P. Mohrschulz und Herrn Dr. H. Rupprecht für Anregungen zur praktischen Durchführung dieser Untersuchungen und besonders Herrn Dr. B. C. Lippold, der mit vielen wertvollen Diskussionen die Arbeit maßgeblich gefördert hat.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINFÜHRUNG	1
II. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN	2
1. Zur Charakterisierung von Cellulose und Cellulosederivaten	2
1.1 Reaktionsverhalten	6
1.2 Spezifische Oberfläche	7
1.3 Substitutionsgrad und Dissoziationsverhalten	8
2. Bindungsvermögen von Cellulose und Cellulosederivaten	12
2.1 Native und mikrokristalline Cellulose	12
2.1.1 Bindungsverhalten von Invertseifen	12
2.1.1.1 Kettenlängenabhängigkeit	12
2.1.1.2 Auswirkung von Milieubedingungen	17
2.1.2 Diskussion zum Bindungsmechanismus	20
2.2 Methylcellulose	22
2.2.1 Auswirkungen auf das Verhalten von Arzneistoffen	22
2.2.2 Wechselwirkungen mit Alkylpyridiniumchloriden	26
2.2.3 Bindungsvermögen für verschiedene kationische Arzneistoffe	31
2.2.4 Diskussion zum Bindungsvermögen	32
2.3 Carboxymethylcellulose	33
2.3.1 Fällungsprodukte	33
2.3.2 Lösliche Reaktionsprodukte	36
2.3.2.1 Gleichgewichtsdialyse unter Berücksichtigung des DONNAN-Effektes	37

2.3.2.2	Verhalten der Arzneistoffe	38
2.3.2.3	Diskussion zum Reaktionsmechanismus	42
2.4	Vergleichende Schlußfolgerungen zum Bindungsvermögen von Cellulose und Cellulosederivaten	46
3.	Freisetungsverhalten von Alkylpyridiniumkationen aus Carboxymethylcellulosekomplexen	48
3.1	Einfluß der Partikelgröße	48
3.2	Abhängigkeit vom Milieu	49
3.2.1	Abgabe in Wasser	49
3.2.2	Einfluß von Elektrolyten und der Wasserstoffionen- konzentration	50
3.3	Zeitabhängigkeit der Abgabe	54
4.	Schlußfolgerungen für die Verfügbarkeit von Arzneistoffen unter dem Gesichtspunkt der Bindung	59

III. EXPERIMENTELLER TEIL 60

1.	Bestimmung von physikalisch-chemischen Konstanten von Cellulose und Cellulosederivaten	60
1.1	Dichte der Cellulosen	60
1.2	Spezifische Oberfläche	60
1.3	Dissoziationskonstanten von Cellulose und Carboxymethylcellulose	61
2.	Reaktionspartner	62
2.1	Ermittlung der Mizellbildungskonstanten	62
2.1.1	Messung der Oberflächenspannung	62
2.1.2	Bestimmung der Äquivalentleitfähigkeit	63
2.1.3	Farbstoffadsorption	64

2.2	Quantitative Bestimmungen	65
2.2.1	UV-Spektrophotometrische Messungen	65
2.2.2	Titration der Tensidkationen mit Natriumlauryl- sulfat	65
3.	Methoden der Sorptionsbestimmung	67
3.1	Gleichgewichtsdialyse mit Methylcellulose und Carboxymethylcellulose	67
3.1.1	Ausgleichszeitbestimmungen	67
3.1.2	Dialyse in Gegenwart von Methylcellulose	70
3.1.3	Dialyse in Gegenwart von Carboxymethylcellulose	71
3.2	Sorptionsuntersuchungen mit Cellulose	72
3.2.1	Abhängigkeit von Milieubedingungen	73
3.2.1.1	Temperatureinfluß	73
3.2.1.2	Elektrolytzusatz	73
3.2.1.3	Einfluß hydrotroper Substanzen	73
3.2.1.4	Sorption aus organischem Lösungsmittel	74
3.2.2	Bestimmung der Chloridgegenionen	74
3.2.3	Messung der H^+ -Konzentration	74
4.	Fällungsprodukte	76
4.1	Herstellung von Fällungsprodukten	76
4.2	Einfluß von Eigenschaften und Konzentration der Reaktionspartner auf die Fällung	76
4.3	Analytische Untersuchungen zur Komplexbildung	77
4.4	Normierung der Fällungsprodukte	78
5.	Versuchsanordnung für die Arzneistoffliberation	79
6.	Berechnung des Dissoziationsgleichgewichtes von Carboxymethylcellulose bei veränderter Wasserstoff- ionenkonzentration der Liberationsflüssigkeit	80

7.	Flammenphotometrische Bestimmung von Na^+ -Ionen und Berechnung der theoretischen DONNAN-Kurve ...	82
IV.	ZUSAMMENFASSUNG	85
V.	TABELLENANHANG	87
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	89

I. EINFÜHRUNG

Cellulose und Cellulosederivate finden vielfältige Anwendung als Hilfsstoffe in der Arzneimittelherstellung (1-22). Neben der Verwendung zur Viskositätserhöhung in flüssigen Arzneiformen (5-7, 13, 16, 18, 21, 22), haben sie als Gelbildner (9, 14, 19, 22) oder auch Trägersubstanz in Pulvern (23) Bedeutung. Neuerdings rückt der Einsatz der Cellulosen in der Tablettenherstellung in den Vordergrund (1-3, 11, 24-27). Sie haben technologische Vorzüge als Binde-, Spreng-, Gleit- und Füllmittel.

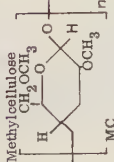
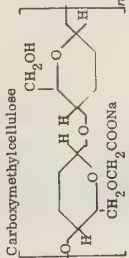
Wie alle makromolekularen Naturstoffe sind auch Cellulosen in ihrer nativen Zusammensetzung nicht ganz einheitlich. Man ist jedoch in neuerer Zeit in der Lage, daraus reine, definierte Präparate herzustellen. Durch Abwandlung ihrer Struktur entstehen Halbsynthetika mit unterschiedlichsten physikalisch-chemischen Eigenschaften.

Daher ist es heute besonders aktuell, die Reihe der Cellulosen und ihrer Derivate in ihrem Reaktionsverhalten gegenüber Arzneistoffen vergleichend zu studieren. Die ältere und neuere Literatur verzeichnet eine größere Anzahl von Arbeiten, die keine einheitliche Beurteilung erlauben (28-58). Kennt man Methylcellulose einerseits als indifferenten Hilfsstoff (38-41), so können doch auch Wechselwirkungen mit Arzneisubstanzen auftreten (33-44). Die im allgemeinen als Unverträglichkeit beschriebene Salzbildung an ionogenen Cellulosederivaten gewinnt zunehmend Interesse im Zusammenhang mit der Entwicklung von Depotpräparaten (54, 59).

Das unterschiedliche Verhalten von Cellulose und Cellulosederivaten gegenüber Lösungsmitteln eröffnet weitere Einsatzmöglichkeiten. Die Verwendung zur Lackdragierung, als Wandmaterial für Mikrokapseln und als Folien- und Filtermaterial bringt die Makromoleküle ebenfalls in engen Kontakt mit Arzneistoffen. Schlußfolgerungen über die Freigabegeschwindigkeit und Verfügbarkeit von Arzneistoffen und damit ein sinnvoller Einsatz der viel gebrauchten Hilfsstoffe in den Arzneiformen ist nur bei Kenntnis der Wechselwirkungsmechanismen möglich.

Die Untersuchungen beschränken sich auf typische Vertreter aus der Reihe der Cellulose und Cellulosederivate (Tab. 1).

Als Reaktionspartner werden Arzneistoffmodelle ausgewählt, die hinsichtlich ihrer Struktur und ihres physikalisch-chemischen Verhaltens allgemein gültige Folgerungen erlauben. So kommen folgende Substanzen zum Einsatz: eine homologe Reihe grenzflächenaktiver Alkylpyridiniumchloride, Phenylalkylamine mit unterschiedlich ausgeprägten hydrophoben Zentren, sowie Codein, Chlorpromazin, Amitryptilin und 8-Hydroxychinolinsulfat (s. Anhang S. 87 und 88).

Cellulosen und Cellulosederivate	Handels- name ^(F)	Hers.	Teilchengröße bzw. DP ¹⁾	pK _s -Werte ²⁾	spez. Oberfl. $\left[\frac{m^2}{g} \right]$ ³⁾	COOH-Gr. $\left[\frac{Mol}{g} \right]$ ²⁾	DS ⁴⁾	Löslichk. in Wasser
Cellulose  native mikrokristalline C _E , C _A	Elcema P 100 ⁵⁾	Jagusa	1-100 µm (Dichte 1,56)	3,8	0,715	38×10^{-6}	---	nicht
Methylcellulose  MC	Avicel- PH-101	Americ. Viscose Division	~150 µm (Dichte 1,56)	3,8	1,06	13×10^{-6}	---	nicht
Carboxymethylcellulose  CMC	Methocel MC prem 25 cP	Dow Chemi- cal Comp.	90 DP	---	---	---	1,64 - 1,92	kalt +
	Tylose C30	Farbwerke Hoechst AG	(Dichte 1,51)	3,6	---	$3,46 \times 10^{-3}$	0,7	jede Temp. +
	Tylose C1000	Farbwerke Hoechst AG	600 DP					

4) Durchschnittsubstitutionsgrad

1) Durchschnittspolymerisationsgrad

2) aus potentiometrischer Punkt-für-Punkt-Titration (s. S. 61)

3) gemessen im STRÖHLEIN-Areometer (s. S. 60)

5) Vor 1. Jan. 72 trug das Produkt die Bezeichnung
Rehoel 1200 phle und wurde von der Firma
Celcommerz, Ellwangen/Jagst vertrieben.

Tab. 1: Cellulosen und Cellulosederivate

II. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

1. Zur Charakterisierung von Cellulose und Cellulosederivaten

Die Auswahl der Cellulosen und Cellulosederivate erfolgt im Hinblick auf ihre Verwendung in der pharmazeutisch technologischen Praxis und unter Berücksichtigung ihrer chemischen Struktur. Die in die Untersuchungen einbezogenen Makromoleküle reichen von wasserunlöslichen, aber hydrophilen Cellulosen über Präparate, die wasserlöslich sind, jedoch hydrophobe Gruppen besitzen, bis zu solchen, die durch Einführung von ionogenen Gruppen zu Polyelektrolyten umgewandelt worden sind (Tab. 1).

Cellulose ist aus β -(1,4)-glykosidisch verbundenen Glukoseeinheiten aufgebaut, über deren Überstruktur verschiedene Ansichten bestehen (60-64).

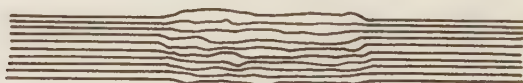
Heute wird das Modell der Fransenmizelle wieder bevorzugt (64): Danach enthält ein Cellulosemolekül gestreckte Ketten von miteinander verknüpften Glukoseeinheiten, die durch intermolekulare H-Brücken zu Faserbündeln geordnet sind. Dabei entstehen Strukturen hohen Ordnungsgrades, sog. Kristallite Mizellen oder Elementarfibrillen (65, 66). An den Enden und seitlichen Rändern einzelner Kristallite bilden sich amorphe Bereiche, an denen Oxydationen, Anlagerung von Wasser oder ganz allgemein Wechselwirkungen bevorzugt stattfinden können. Dies schließt auch eine Verknüpfung mehrerer Cellulosekristallite über H-Brückenbindungen ein (64). Die verwendete native Cellulose liegt als derartiger Strukturverband vor.

CELLULOSE

Kristallin

Amorph

Kristallin



Unterzieht man die native Cellulose einer Säurehydrolyse und läßt mechanische Scher-

kräfte auf sie einwirken, so werden die locker verknüpften amorphen Bereiche abgetrennt, und mikrokristalline Cellulose bleibt zurück (66).

Die Eigenschaften von Cellulosen lassen sich durch Substitution geeigneter Gruppen verändern.

Durch partielle Methoxylierung der OH-Gruppen entstehen wasserlösliche Produkte. Die Methylgruppen sprengen durch ihren größeren Platzbedarf die intermolekularen H-Brücken zwischen Cellulosemolekülen, so daß nicht substituierte OH-Gruppen einer Hydratation zugänglich werden (67). Dazu ist die Anlagerung von Wasser am Äthersauerstoff der Methoxygruppen in Betracht zu ziehen.

Die verwendete Methylcellulose hat einen Methoxylgehalt von 27,5 - 31,5 %, entsprechend einem Durchschnittssubstitutionsgrad von 1,64 - 1,92. Methylcellulose ist nicht ionisch und der pH-Wert der wäßrigen Lösung neutral (68).

Durch Einführung ionogener Gruppen in die Cellulose erhält man wasserlösliche Derivate, die Polyelektrolytcharakter haben. In den vorliegenden Untersuchungen werden die Na-Salze zweier Carboxymethylcellulosen unterschiedlichen Polymerisationsgrades verwendet (69).

1.1 Reaktionsverhalten

Cellulosen und Cellulosederivate sind aufgrund der chemischen Struktur zu Wechselwirkungen (über H-Brücken, Ion/Dipol- oder Dipol/Dipol-Kräfte) mit geeigneten Reaktionspartnern befähigt. Darüber hinaus besteht gegebenenfalls auch die Möglichkeit einer ionischen Bindung. Dies trifft vor allem für Carboxymethylcellulosen zu und ist auch an den durch Oxydation entstandenen sauren Gruppen der Cellulosen zu erwarten (s. 1.3). Dispersions- oder hydrophobe Wechselwirkungen treten bevorzugt an Cellulosederivaten auf, die hydrophobe Gruppen enthalten, wie z. B. die Methylgruppe an der Methylcellulose (70, 71) (Tab. 2).

Es ist bekannt, daß die Struktur der Makromoleküle durch Wechselwirkung mit Lösungsmitteln oder anderen Reaktionspartnern verändert werden kann. So bildet beispielsweise Hydroxyäthylcellulose in Wasser ein gestrecktes Fadenmolekül aus (72). Demgegenüber liegt Carboxymethylcellulose in Gegenwart von NaOH geknäuelte vor (73). Aus der elastischen Polymerkette wird in Lösungsmitteln mit geringerer Dielektrizitätskonstante als Wasser jedoch ein starres Molekül (74). Das bedeutet, daß durch unterschiedliche Eigenschaften des Reaktionsmilieus die eine oder andere Reaktionsmöglichkeit des Makromoleküls bevorzugt, oder auch die Zahl der bindenden Stellen verändert werden kann (75, 76).

Wechselwirkung	reaktive Gruppe der Cellulosen	reaktive Gruppe des Partners
H-Brücken	-OH, Acetal-O Äther-O	H-Brückenbildner
Dipol/Ion	-OH, Acetal-O Äther-O	Kation
Dipol/Dipol	-OH, Acetal-O Äther-O	polare Gruppe
Ionenbeziehung	-COO ⁻ -OH (pH > 11)	Kation
Dispersions- od, hydrophob	Cellulosekette hydrophober Substituent	hydrophobe Gruppe

Tab. 2: Reaktionsverhalten von Cellulosen und Cellulosederivaten

1.2 Spezifische Oberfläche von Cellulose

Für die wasserunlöslichen Cellulosen gilt, daß Grenzflächenreaktionen von deren Oberfläche abhängig sind. Die Kenntnis der spezifischen Oberflächen ist eine wichtige Voraussetzung für einen Vergleich mit den wasserlöslichen Cellulosederivaten. Man bestimmt sie über Stickstoffadsorption in einem vereinfachten BET-Verfahren nach R. HAUL und G. DÜMBGEN durch Einpunktmessung im STRÖHLEIN-Areometer (77-80).

Für die untersuchte mikrokristalline Cellulose ergibt sich eine Fläche von $1,06 \text{ m}^2/\text{g}$ und für native Cellulose $0,715 \text{ m}^2/\text{g}$. Die gefundenen Werte sind nur als vergleichbare Maßzahlen zu betrachten, da bei der angewandten Bestimmungsmethode durch noch vorhandenes Hydratwasser¹⁾ (81-84) die Stickstoffadsorption behindert wird. Eine spezifische Unterscheidung ist daraus nicht abzuleiten (85). Der scheinbare Widerspruch zwischen Teilchengröße und Oberfläche läßt sich mit der stärkeren Streuung des Zerteilungsgrades im Falle der mikrokristallinen Cellulose erklären.

Unterschiedliches Bindungsvermögen kann damit nicht als unspezifischer Flächeneffekt gedeutet werden, sondern ist durch differenziertes Reaktionsverhalten der Cellulosestrukturen verursacht.

1) Unter den Bedingungen der Probenvorbereitung ist eine Entfernung des Hydratwassers nicht möglich (s. S. 60)

1.3 Substitutionsgrad und Dissoziationsverhalten

Für die Beurteilung der Reaktionsmöglichkeiten von Cellulosederivaten spielen Durchschnittssubstitutionsgrad (DS) und Dissoziationsverhalten (pK_s -Wert) vor allem für die in die Untersuchungen einbezogenen Carboxymethylcellulosen eine Rolle. Dies gilt aber auch für die Cellulosen, welche durch Oxydation COOH-Gruppen enthalten können. Die Anzahl der funktionellen Gruppen und deren Verfügbarkeit im Reaktionsmilieu ergibt sich dabei aus den pK_s -Wertbestimmungen. Sie erfolgen bei einer Ionenstärke $\mu = 0,1$ und konstanter Temperatur ($23^0 \pm 2^0\text{C}$) in der Polymersalzlösung (für Carboxymethylcellulose) oder Suspension (für Cellulosen) in Lauge. Bei der Auftragung (verbraachte ml HCl gegen den dazugehörigen pH-Wert) resultieren Titrationskurven, (Abb. 1 und 2) die zu der einer entsprechenden Säure/Base Titration (Blindwert) in Beziehung gesetzt werden (86-90). Aus den Differenzkurven lassen sich die in Tab. 1 aufgeführten pK_s -Werte ablesen (für $\mu = 0,1$).

Aus dem pK_s -Wert kann man mittels der HENDERSON-HASSELBALCH'schen Gleichung, die eine Beziehung zwischen dem Dissoziationsgrad α und dem pH-Wert beschreibt,

$$\text{pH} = pK_s + \log \frac{\alpha}{1 - \alpha}$$

eine theoretische Dissoziationskurve für Tylose C30 berechnen. Vergleicht man sie mit der Differenzkurve aus dem Experiment, so findet man bei pH-Werten $\text{pH} \neq pK_s$ keine Übereinstimmung mehr. Dies kann man folgendermaßen erklären:

In alkalischer Lösung (Beginn der Titration) liegt das Makromolekül vollkommen als Na^+ -Salz vor, wobei die Na^+ -Ionen teilweise in Form einer Doppelschicht (ähnlich einer HELMHOLTZ'schen Doppelschicht) (91) bzw. durch Ionenpaarbildung (92, 93) mit Carboxylmethylcellulose verbunden und damit in ihrer freien Beweglichkeit eingeschränkt sind. Durch Protonenzugabe verringert sich der Dissoziationsgrad des Polyanions und dabei werden "gebundene" Na^+ -Ionen freigesetzt (94-99). Damit verringert sich im Verlauf der Titration die Aktivität der Protonen; Die experimentell ermittelte Differenzkurve verläuft folglich flacher als die errechnete.

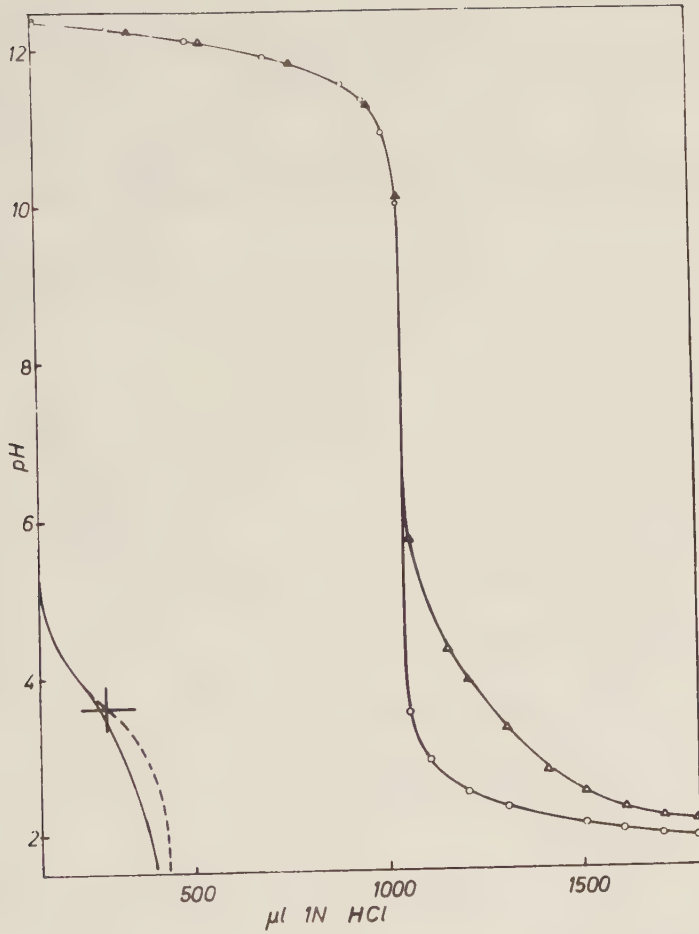


Abb. 1: Potentiometrische Punkt-für-Punkt-Titrationskurve für Carboxymethylcellulose/
NaOH sowie Blindwert und Differenzkurve
100 mg Polymer in 21 ml 5×10^{-2} N NaOH; Temp. = $22 \pm 2^\circ\text{C}$; $\mu = 0,1$
---Differenzkurve (errechnet nach HENDERSON-HASSELBALCH'scher Gleichung)
—Differenzkurve (Subtraktionswerte)

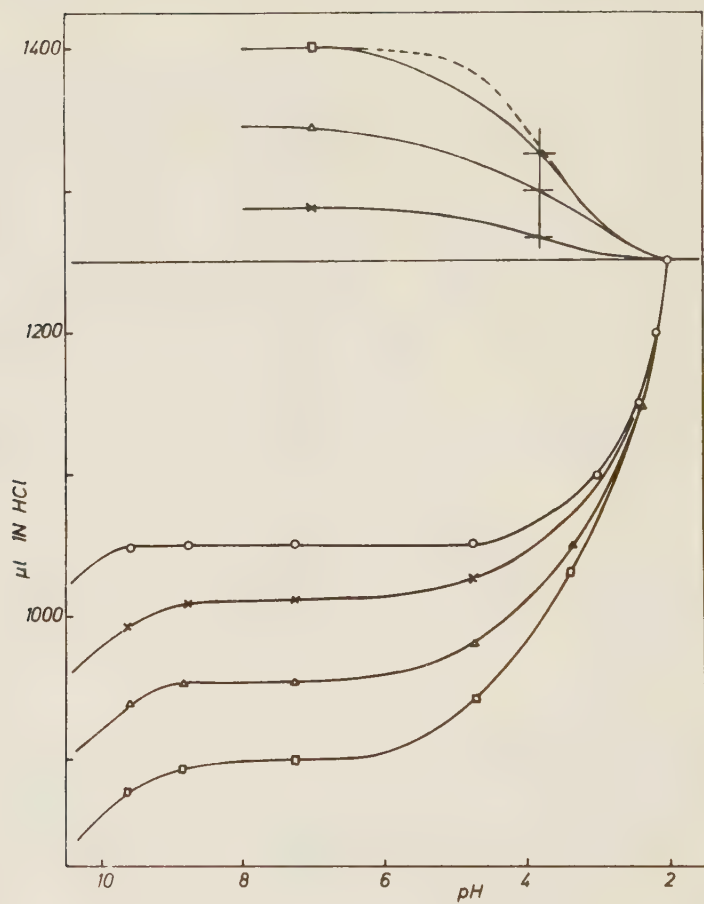


Abb. 2: Potentiometrische Punkt-für-Punkt-Titrationskurve für Cellulosen/NaOH sowie Blindwert (—○—) und Differenzkurven

Polymer in 21 ml $5 \times 10^{-2} N$ NaOH; Temp. = $22 \pm 2^\circ C$; $\mu = 0,1$

—×— C_A 2,56 g

—△— C_E 2,46 g

—□— C_E 3,95 g

--- Differenzkurve (errechnet nach HENDERSON-HASSELBALCH'scher Gleichung)

— Differenzkurve (Subtraktionswerte)

Gleichzeitig kann man aus den Differenzkurven den Carboxylgruppengehalt der Makromoleküle ermitteln. Für Tylose C30 entspricht der Verbrauch an Base einem Gehalt von 0,7 Mol -COOH pro Mol Glukose ($3,46 \times 10^{-3}$ Mol/g), d.h. einem Durchschnittssubstitutionsgrad von 0,7.

Auch die Cellulosen haben einen meßbaren Anteil an Carboxylgruppen: Für mikrokristalline Cellulose ergeben sich 13×10^{-6} Mol/g, während native Cellulose 38×10^{-6} Mol/g enthält.

2. Bindungsvermögen von Cellulose und Cellulosederivaten

2.1 Native und mikrokristalline Cellulose

2.1.1 Bindungsverhalten von Invertseifen

2.1.1.1 Kettenlängenabhängigkeit

Die Isothermen, die das Sorptionsverhalten von Alkylpyridiniumchloriden gegenüber nativer Cellulose (C_E) beschreiben, zeigen einen steilen Anstieg, wobei die Steigung des linearen Teiles mit Verlängerung des Alkylrestes stark zunimmt und im Bereich der c_k des Arzneistoffes eine Schulter ausgebildet wird. Bei höheren Konzentrationen beobachtet man einen von der Kettenlänge abhängigen unterschiedlichen Verlauf. Während bei der kürzerkettigen Invertseife (C_{12}) einem neuerlichen steilen Anstieg ein geringer Sorptionsabfall in höheren Konzentrationen folgt, ist bei den Derivaten mit längerer Kohlenwasserstoffkette dieser Abfall nicht zu beobachten (Abb. 3).

Im Falle der mikrokristallinen Cellulose (C_A) haben zwar die Isothermen bis zum Bereich der c_k nahezu gleiche Steigung wie bei nativer Cellulose (Abb. 4), eine weitere Sorptionszunahme in Konzentrationen $> c_k$ ist jedoch nicht zu erkennen. Diese Beobachtung und ein Befund, daß die homologen Alkylpyridiniumchloride gleiche Sättigungssorption aufweisen (Tab. 2), deuten auf unterschiedliche Bindungsmechanismen für C_A und C_E hin, wenn der Arzneistoff in Konzentrationen $> c_k$ vorliegt.

Kettenlänge	c_k [Mol/l]	Ausgangsmenge [mMol]	geb. [μ Mol/g]	geb. Mol _{pro} Mol $\text{COO}^-_{C_A}$
C_{16}	9×10^{-4}	0,1	13,4	~ 1
C_{12}	11×10^{-2}	1,0	12,5	~ 1

Tab. 2: Sorption von Alkylpyridiniumchloriden an mikrokristalline Cellulose im Bereich der Sättigung

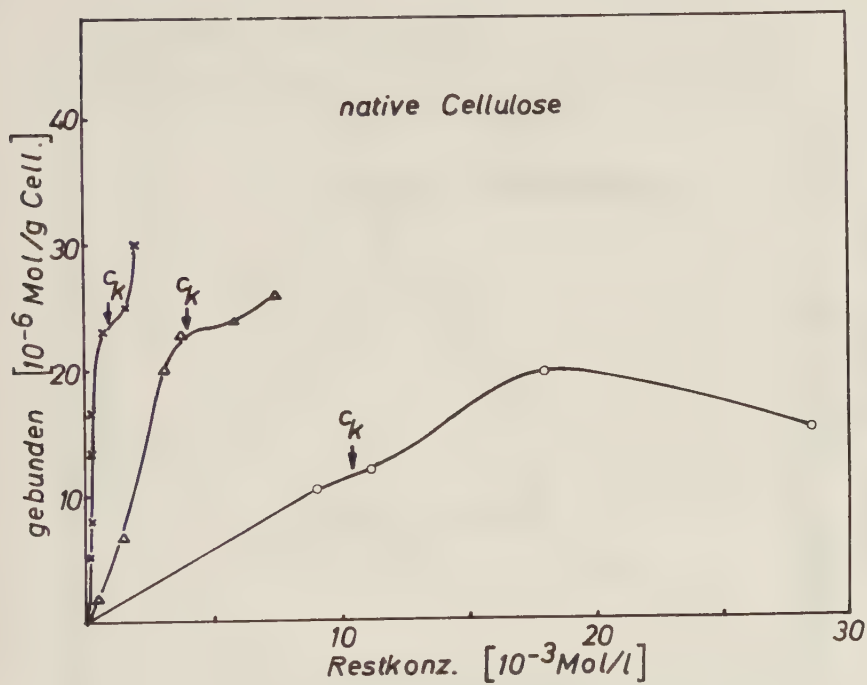


Abb. 3: Adsorptionsisothermen von Alkylpyridiniumchloriden an native Cellulose

(5 g C_E + 50 ml wäßrige Lösung; Temp. = 20°C)

- C_{12}
- △— C_{14}
- ×— C_{16}

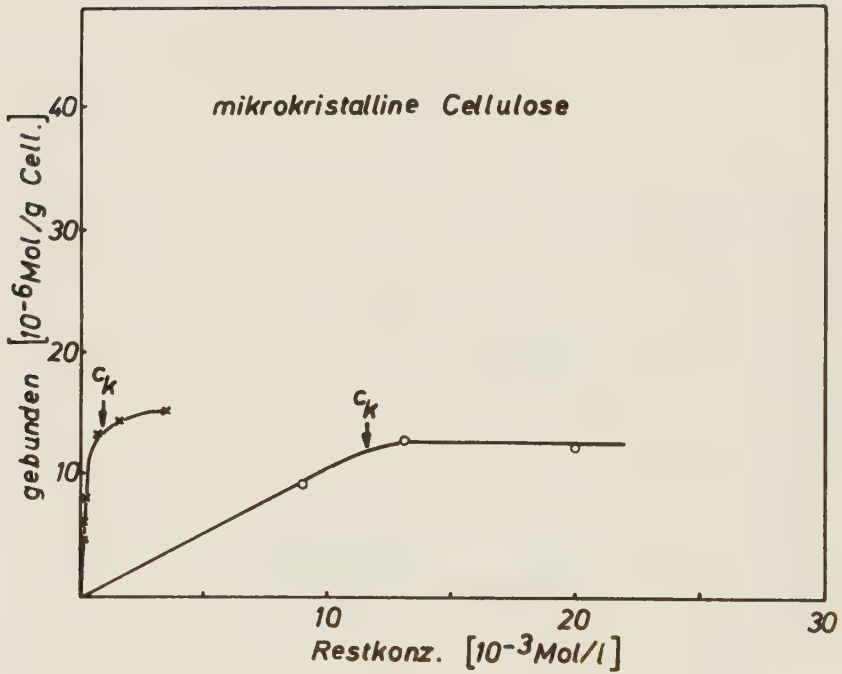


Abb. 4: Sorptionsisothermen von Alkylpyridiniumchloriden an mikrokristalline Cellulose
(5 g C_A + 50 ml wäßrige Lösung; Temp. = 20°C)

—○— C_{12}
—x— C_{16}

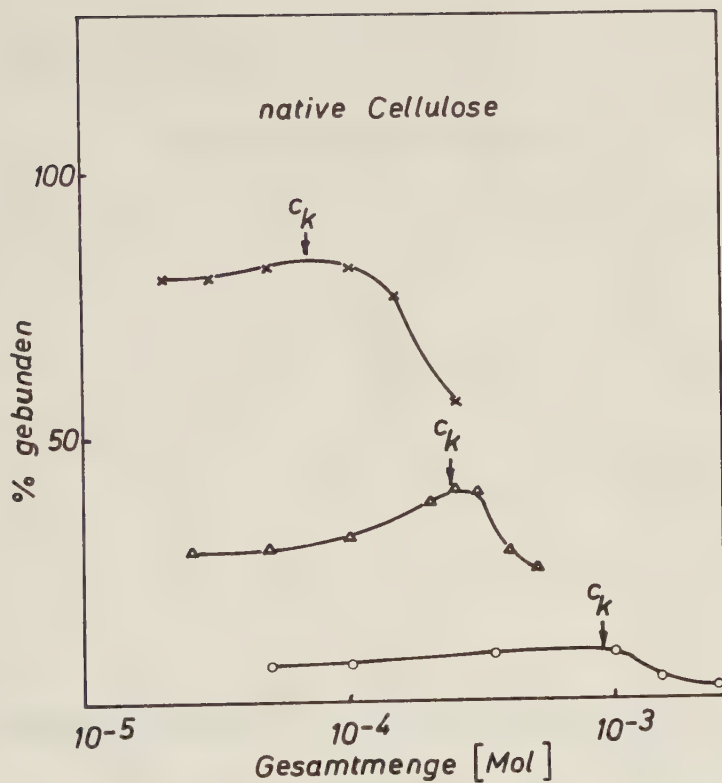


Abb. 5: Prozentual gebundene Mengen von Alkylpyridiniumchloriden an native Cellulose
(5 g C_E + 50 ml wäßrige Lösung; Temp. = 20°C)

- C_{12}
- △— C_{14}
- ×— C_{16}

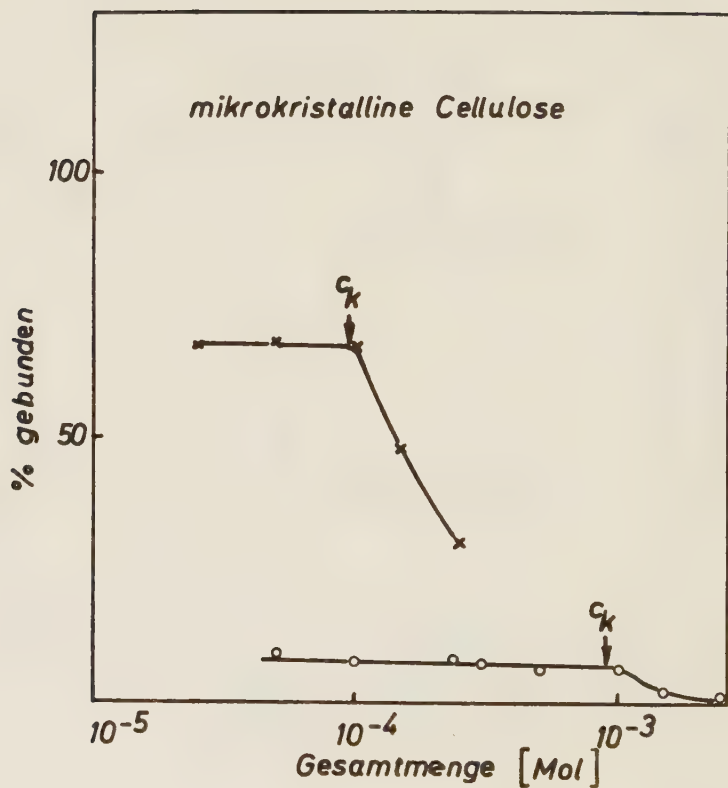


Abb. 6: Prozentual gebundene Mengen von Alkylpyridiniumchloriden an mikrokristalline Cellulose (5 g C_A + 50 ml wässrige Lösung; Temp. = 20°C)

—○— C₁₂
 —×— C₁₆

In Konzentrationen $< c_k$ entspricht die Bindung bei beiden Cellulosen einem Verteilungsverhalten in der Auftragung der prozentual gebundenen Mengen von Invertseifen gegen eingesetzt Gesamtmenge veranschaulicht der waagrechte Kurvenast eine konstante Verteilung des Arzneistoffes zwischen der Lösung und der festen Phase der Cellulose (Abb. 5 und 6). Der Verteilungsquotient steigt mit zunehmender Länge des Alkylrestes, d. h. mit Zunahme des hydrophoben Charakters der Tenside (Tab. 3). Nach Überschreitung der c_k fallen die Kurven steil ab, was darauf hinweist, daß in höheren Konzentrationen der Bindung andere Gesetzmäßigkeiten zugrunde liegen.

Kettenlänge	Vert. -koeffizient ¹⁾		% gebunden	
	C_E	C_A	C_E	C_A
C_{12}	$1,1 \times 10^{-3}$	$0,9 \times 10^{-3}$	10	9
C_{14}	$4,3 \times 10^{-3}$		30	
C_{16}	4×10^{-2}	2×10^{-2}	80	67

Tab. 3: Verteilungsgleichgewichte der Alkylpyridiniumchloride in Konzentrationen $< c_k$

2.1.1.2 Auswirkungen von Milieubedingungen

Die jeweils an der c_k auftretende Schulter der Isothermen (Abb. 3) gibt Anlaß, die Sorptionsverhältnisse in diesem Bereich genauer zu untersuchen. Die Meßergebnisse sind in Tab. 4 zusammengefaßt. Die Gegenionsorption entspricht der Hälfte der gebundenen Tetradecylpyridiniumionen. Die H^+ -Konzentration der Cellulose-Tensid-Mischung dagegen ist im Vergleich zur wässrigen Cellulose-Suspension erhöht (pH = 4,2 gegenüber pH = 3,4).

1) Berechnung des Verteilungskoeffizienten: sorbiert pro g Cellulose/Restkonz. (Mol/l) (100)

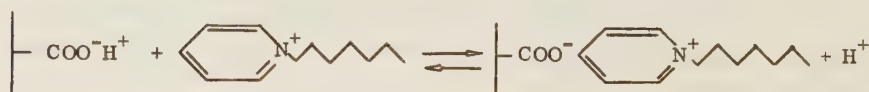
gebunden C_{14}	:	22 $\mu\text{Mol/g } C_E$
" Cl^-	:	10 $\mu\text{Mol/g } C_E$
pH C_E/H_2O	:	4,2
pH C_E/C_{14}	:	3,4
COOH-Gruppen	:	38 $\mu\text{Mol/g } C_E$

Tab. 4: Sorptionsverhältnisse für Tetradecylpyridiniumchlorid an native Cellulose im Schulterbereich der Isotherme (Temp. = 20°C) (Abb. 3 c_k).

Konz. der Ausgangslösung [mMol/l]	pH-Wert nach Sorption	sorbiert [$\mu\text{Mol/g}$]	H^+ freigesetzt [$\mu\text{Mol/g}$]
8,0	3,4	22,4	10
10,0	3,4	25,5	10

Tab. 5: Sorption von Tetradecylpyridiniumchlorid in Konzentrationen $> c_k$ an native Cellulose (Temp. = 20°C)

In Konzentrationen $> c_k$ ist der Abfall des pH-Wertes auf 3,4 von der Ausgangskonzentration des Arzneistoffes unabhängig (Tab. 5). Der weitere Bindungsanstieg in Konzentrationen $> c_k$ weist auf Aggregation des Tensids an der Cellulose hin, da kein weiterer Protonenaustausch erfolgt. Die Freisetzung von H^+ -Ionen läßt auf einen Ionenaustausch schließen, an dem die Invertseife und die an der Cellulose nachgewiesenen Carboxylgruppen (s. S. 8) beteiligt sind:



Während in Neutralsalzlösungen (NaCl , LiCl , NaNO_3 ; $\mu = 0,1$) die Cellulose nur noch geringe Mengen Tetracyclpyridiniumchlorid bindet, ist aus Chloroform keine Sorption mehr nachzuweisen. Temperaturerhöhung von 20°C auf 37°C bzw. 50°C und Harnstoffzusatz (max. Konz. 0,1 M) wirken sich dagegen nicht merklich auf den Adsorptionsvorgang aus (Tab. 4 und 6).

Sorptions- milieu ($T = 20^\circ\text{C}$)	Anfangskonz. C_{14} [mMol/l]	Restkonz. C_{14} [mMol/l]	sorbiert C_{14} [μMol/g]	Bemerkung
Chloroform	1,0 6,0 8,0 10,0	1,0 6,0 8,0 10,0	0 0 0 0	keine Sorption
CaCl_2 $\mu = 0,1$	8,0	8,0	0	
NaNO_3 $\mu = 0,1$	6,0 8,0	5,8 7,6	2 4	Erniedrigung der Sorption gegenüber Was- ser 20°C (Tab. 4, Abb. 3)
NaCl $\mu = 0,1$	8,0	7,6	4	
LiCl $\mu = 0,1$	8,0	7,6	4	
Harnstoff 0,1 M	6,0 8,0	3,9 5,5	21 25	keine Beein- flussung der Sorption gegenüber Was- ser 20°C (Tab. 4, Abb. 3)
Wasser 37°C	2,0 6,0 10,0	1,42 3,82 7,7	5,8 21,8 23	
Wasser 50°C	2,0 10,0	1,38 7,7	6,2 23	

Tab. 6: Sorption von Tetracyclpyridiniumchlorid an native Cellulose aus verschiedenen Milieubedingungen (μ = Ionenstärke)

2.1.2 Diskussion zum Bindungsmechanismus

Die Sorption von Invertseifen an die in Wasser unlöslichen Cellulosen ist auf das Zusammenwirken verschiedener Bindekräfte zurückzuführen. Während bei der Bindung der Tensidanionen an Cellulosetriacetat vor allem die Ausbildung von H-Brücken diskutiert wird (101), scheint dieser Mechanismus hier eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Aus der Erhöhung der H^+ -Konzentration kann berechnet werden, daß die bei der Bindung in Reaktion tretenden Protonen (11 μ Mol/g) der Hälfte der sorbierten Tensidionen äquivalent sind (Tab. 7). Es muß dabei berücksichtigt werden, daß sich die Lage des Dissoziationsgleichgewichtes der Carboxylgruppen der Cellulose mit Veränderung des pH-Wertes verschiebt. Aus dieser Berechnung (s. S. 80) und den in 2.1.1.2 beschriebenen Beobachtungen läßt sich folgender Bindungsmechanismus ableiten:

Der Primärschritt der Sorption beruht auf Ionenaustausch. Bei C_A werden alle Carboxylgruppen mit Tensidkation besetzt, weitere Wechselwirkungen sind nicht zu beobachten. Die in der Sättigung gebundene Menge an Tensidkationen entspricht dem experimentell ermittelten Gehalt an Carboxylgruppen (s. S. 11). Gleiches haben J. KONING und K. G. VAN SENDEN (102) für die Sorption von Cetyltrimethylammoniumchlorid an Avicel[®] gefunden¹⁾. Im Falle von C_E erfolgt darüber hinaus in Konzentrationsbereichen $> c_k$ durch das Aggregationsvermögen bedingte Anlagerung weiterer Alkylpyridiniumionen an die bereits ionisch mit der Cellulose verbundenen. Da diese der Cellulose Elektrolytcharakter verleihen, werden äquivalente Mengen von Gegenionen aus der Lösung mit sorbiert, die eine elektrische Doppelschicht ausbilden und dabei zum Teil als Ionenpaare assoziiert sind (28).

Gestützt wird diese Erklärung durch die Befunde, daß aus Chloroform keine Sorption stattfindet. Zum einen ist die Dielektrizitätskonstante von Chloroform so gering²⁾.

1) Die Autoren KONING und VAN SENDEN nehmen allerdings an, daß CTA-Cl z. T. auch mit seinem Gegenion sorbiert wird. Es ist jedoch fraglich, inwieweit die Meßergebnisse der Cl^- -Bestimmung (0,1 % sorbiert) signifikant sind.

2) $DK_{CHCl_3} = 4,5$ (25°C) (104)

daß das gelöste Tensidsalz weitgehend als Ionenpaar assoziiert vorliegt (R_4N^+ , Cl^-). Andererseits kann man aber aus der extrem guten Löslichkeit von Tetradecylpyridiniumchlorid in Chloroform auf so intensive Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und Gelöstem schließen, daß die zu einer Adsorption nötige Desolvatation verhindert wird.

Schließlich gibt auch der geringe Einfluß der Temperatur auf die Sorption (Tab. 6) einen Hinweis darauf, daß verschiedene Mechanismen zusammenspielen, nämlich ionische Bindung, die bei Temperaturerhöhung abnimmt und hydrophobe Bindung, deren Temperaturabhängigkeit gerade umgekehrt ist (103). In Neutralsalzlösungen tritt eine der Tensidsorption entgegengerichtete Ionenaustauschreaktion ein. Da jedes positiv geladene anorganische Ion mit dem elektrostatisch an die Cellulose gebundenen Tensidkation zusätzlich noch mit diesem aggregierte Tensidsalze (mit entsprechendem Gegenion) ablöst, ist eine starke Abnahme der Sorption aus diesem Milieu zu erwarten. Berücksichtigt man dazu, daß trotz des großen Überschusses an austauschbaren anorganischen Ionen immer noch eine nachweisbare Menge Tensid gebunden verbleibt, muß die Bindekraft der Cellulose für Tetradecylpyridiniumionen sehr groß sein (100).

Kettenlänge	C_{12}	C_{14}	C_{16}	Mol COOH pro g Cell.
c_K [Mol/l]	$1,1 \times 10^{-2}$	$3,7 \times 10^{-3}$	9×10^{-4}	
C_E sorb. [μ Mol/g]	20	22	23,5	38
C_A sorb. [μ Mol/g]	12,5		13,5	13
Cl^- -Sorption [μ Mol/g]		10		
reagierende H^+ [μ Mol/g]		11		

Tab. 7: Sorption von Alkylpyridiniumchloriden an Cellulosen im Bereich der c_k

2.2 Methylcellulose

2.2.1 Auswirkungen auf das Verhalten von Arzneistoffen

Entgegen der vielfach beobachteten Indifferenz der wasserlöslichen Methylcellulose (MC) (30-41) weisen Einflüsse auf das Verhalten von Arzneistoffen auf Wechselwirkungen zwischen solchen Reaktionspartnern hin.

Im Warburg-Versuch hebt MC bereits in einer Konzentration von 1 % die antibakterielle Wirksamkeit von Hexadecylpyridiniumchlorid auf (105). Im Agar-Diffusionstest vermindert sich die Wirkstoffabgabe vor allem von Hexadecylpyridiniumchlorid, dem Acridinderivat Rivanol[®] und 8-Hydroxychinolinsulfat um mehr als 70 % (106).

Wechselwirkungen lassen sich auch durch c_k -Bestimmungen nachweisen: Mit steigendem MC-Zusatz wird die Mizellbildungskonzentration von Hexadecylpyridiniumchlorid zu geringeren Konzentrationen verschoben (Abb. 7). Dies trifft für die höheren Homologen ($\geq C_{14}$) zu. Bei den C_{10} - und C_{12} -Homologen sind keine derartigen Einflüsse meßbar (Tab. 8). Diese Untersuchungen könnten darauf hinweisen, daß die Wechselwirkungen der Invertseifen vom Typ der Alkylpyridiniumchloride mit Methylcellulose von der Länge der Alkylkette der Tenside beeinflußt werden.

Kettenlänge	c_k [Mol/l]	c_k [Mol/l] in Anwesenheit vom MC			
		0,1 %	0,2 %	0,5 %	1 %
C_{10}	6×10^{-2}				6×10^{-2}
C_{12}	$1,1 \times 10^{-2}$ ₁₎		1×10^{-2}		1×10^{-2}
C_{14}	$3,7 \times 10^{-3}$		$3,4 \times 10^{-3}$		$2,8 \times 10^{-3}$
C_{16}	9×10^{-4}	7×10^{-4}	6×10^{-4}	5×10^{-4}	5×10^{-4}

Tab. 8: Kritische Mizellbildungskonzentration (Mol/l) von Alkylpyridiniumchloriden in Anwesenheit von Methylcellulose (Temp. = 20°C)

1) entnommen aus (107)

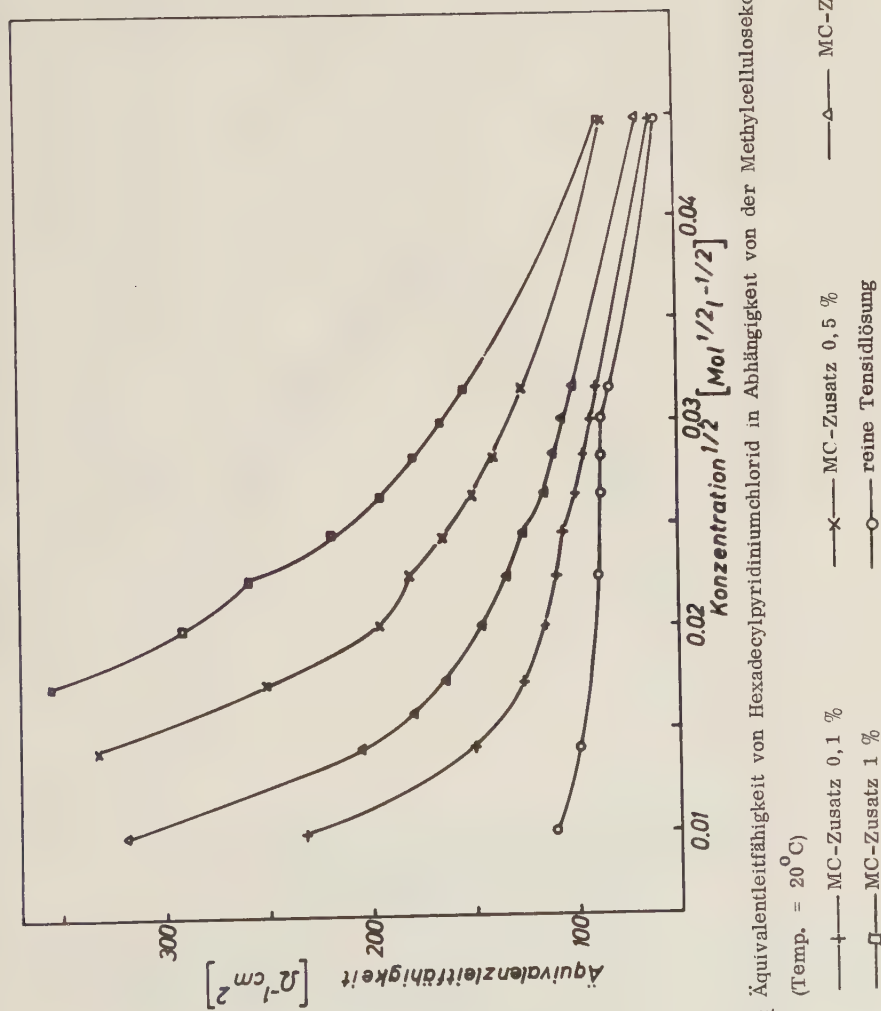


Abb. 7: Äquivalenzleitfähigkeit von Hexadecylpyridiniumchlorid in Abhängigkeit von der Methylcellulosekonzentration (Temp. = 20°C)

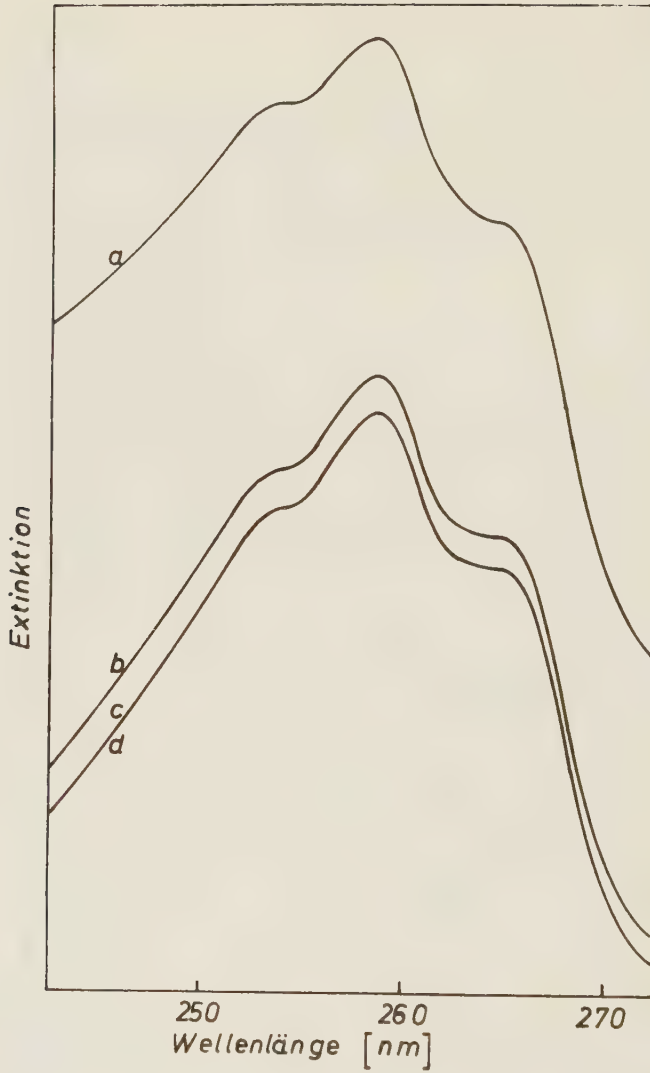


Abb. 8: UV-Absorptionsspektren für Alkylpyridiniumchloride (1×10^{-4} M) in Anwesenheit von Methylcellulose: a = 1 %; b = 0,1 %; c = 0,01 %; d = 0 %; (Quarzktivette, Schichtdicke 1 cm)



Abb. 9: UV-Absorptionsspektren von Alkylpyridiniumchloriden ($1 \cdot 10^{-4}$ M) in Anwesenheit von Methylcellulose 1 % (MC 1 % in der Vergleichsküvette); a = C₁₂; b = C₁₄; c = C₁₆; (Quarzküvette, Schichtdicke 1 cm)

Auch Veränderungen der UV-Absorptionsspektren können Komplexbildungen anzeigen. So wird das Maximum der UV-Absorption von Phenol in Gegenwart von Polyäthylen-glykolen bathochrom verschoben (108). Solche Rotverschiebungen sind auf Verschiebungen der π - π^* -Banden zurückzuführen. Sie treten ebenso bei Procainabkömmlingen in Gegenwart von Polyamid (109) und bei Codein in Anwesenheit von Polyvinylpyrrolidon (110) auf.

Entsprechende Befunde im Falle von Cetylpyridiniumchlorid (111, 112) konnten allerdings nicht bestätigt werden (Abb. 8 und 9). Die Spektren der Alkylpyridiniumchloride erfahren durch Anwesenheit von Methylcellulose (0,1 bis 1 %) keine Veränderung. Wechselwirkungen über das π -Elektronensystem wären danach auszuschließen.

2.2.2 Wechselwirkungen mit Alkylpyridiniumchloriden

Zur Erkennung von Wechselwirkungen zwischen Methylcellulose und Arzneistoffen bietet sich die Methode der Gleichgewichtsdialyse an (113, 114).

Die beiden Kammern der Dialysierzelle sind durch eine Visking Cellulose Membran getrennt, die für die eingesetzten Arzneistoffe durchgängig ist und keine Gehaltsabnahme in den Lösungen durch Membranadsorption zeigt. Methylcellulose kann die Membran nicht passieren. Mizellbildungstendenzen der Arzneistoffe können die Ausgleichszeiten verlängern (s. S. 67).

Stellt man die Bindung von Alkylpyridiniumchloriden in Konzentration $< c_k$ in einer empirischen Auftragung als Quotient aus Gesamtmenge und nicht gebundenem Anteil gegen die Konzentration an Methylcellulose dar (115), so erhält man Geraden (Abb. 10), deren Steigungen mit wachsender Kettenlänge zunehmen (Tab. 9).¹⁾

Zusätzlich wirkt sich die Konzentrationserhöhung der Invertseife knapp über die Mizellbildungskonzentration hinaus im Sinne einer Vergrößerung des Bindungsausmaßes aus

1) Eine Erhöhung der Steigung aufgrund niedrigerer Ausgangskonzentration kann infolge der geringen Unterschiede ($1 \times 10^{-3} \text{ M}$ gegen $0,8 \times 10^{-3} \text{ M}$) vernachlässigt werden.

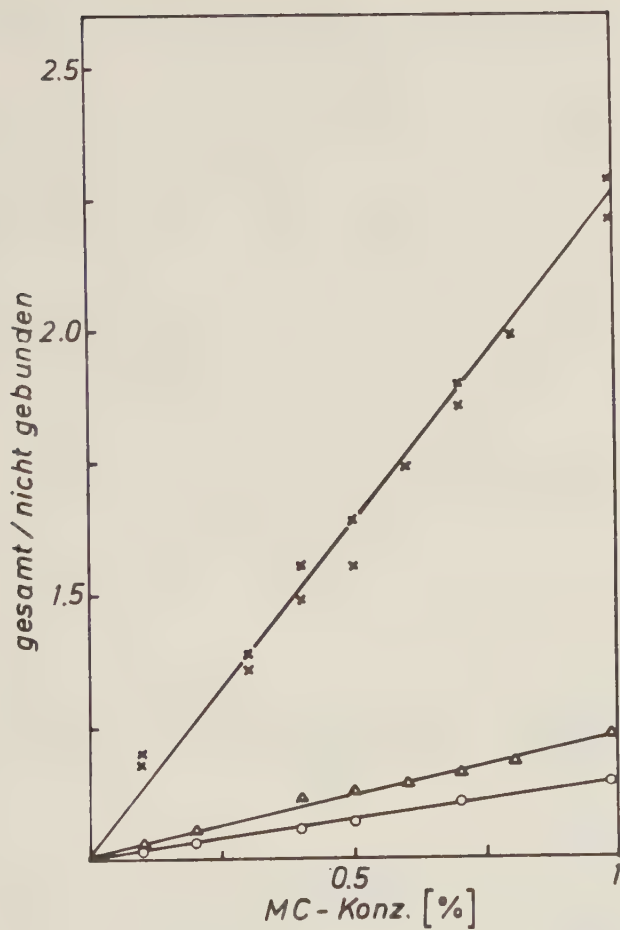


Abb. 10: Bindung von Alkylpyridiniumchloriden in Konz. $< c_k$ an Methylcellulose in Abhängigkeit von der Kettenlänge (pH 6-7; Temp. = 20°C)

- C_{12} $1 \times 10^{-3} M$
- △— C_{14} $1 \times 10^{-3} M$
- X— C_{16} $0,8 \times 10^{-3} M$

(Abb. 11): Die Bindungsisothermen verlaufen zunächst flach, wobei die Bindungstendenzen aller untersuchten Stoffe nur unwesentlich voneinander abweichen.

Die Alkylpyridiniumchloride zeigen im c_k -Bereich einen steilen Anstieg gleicher Steigung für alle Homologen und fallen in Konzentrationen $> c_k$ etwas ab. Diese Befunde stimmen mit den Untersuchungen von DELUCA und KOSTENBAUDER überein, die daraus folgern, daß vor allem nicht aggregierte Arzneistoffionen Wechselwirkungen mit Methylcellulose verursachen. Danach ist das Maximum der Bindung im Bereich der c_k zu erwarten, da dort die größte Konzentration an Einzelionen vorliegt. Im Falle homologer Substanzreihen mit ansteigender Mizellbildungskonzentration wäre also mit Erhöhung des Bindungsmaximums im Sinne $C_{16} < C_{14} < C_{12}$ zu rechnen (39).

Kettenlänge	Anfangskonz. [Mol/l]	$\tan \alpha$	c_k [Mol/l]
C_{12}	1×10^{-3}	0,15	11×10^{-3}
C_{14}	1×10^{-3}	0,23	$3,7 \times 10^{-3}$
C_{16}	$0,8 \times 10^{-3}$	1,25	$0,9 \times 10^{-3}$

Tab. 9: Bindungstendenzen für Alkylpyridiniumchloride in Konzentrationen $< c_k$ an Methylcellulose ($\tan \alpha$ ist die Steigung der Geraden in Abb. 10). pH 6-7; Temp. = 20°C

Diese Überlegungen können nur für die C_{16} - und C_{14} -Homologen der Alkylpyridiniumchloride bestätigt werden (Abb. 11): Ein Vergleich bei einer Temperatur von 20°C zeigt die Steigerung der Bindungstendenz von Hexadecylpyridiniumchlorid nach Tetradecylpyridiniumchlorid deutlich auf. Bei Dodecylpyridiniumchlorid ist die gebundene Menge im Bereich der c_k jedoch kleiner als bei Tetradecylpyridiniumchlorid; Decylpyridiniumchlorid zeigt keine Wechselwirkungen mit Methylcellulose.

Der Einfluß der Temperatur wird vor allem im Bindungsmaximum deutlich. In gleicher Reihenfolge (Bindung $C_{16} < C_{14}$) erhöht sich die Bindungstendenz mit steigender Temperatur beträchtlich. Einen Steilanstieg der Isothermen haben auch LEWIS und ROBIN-

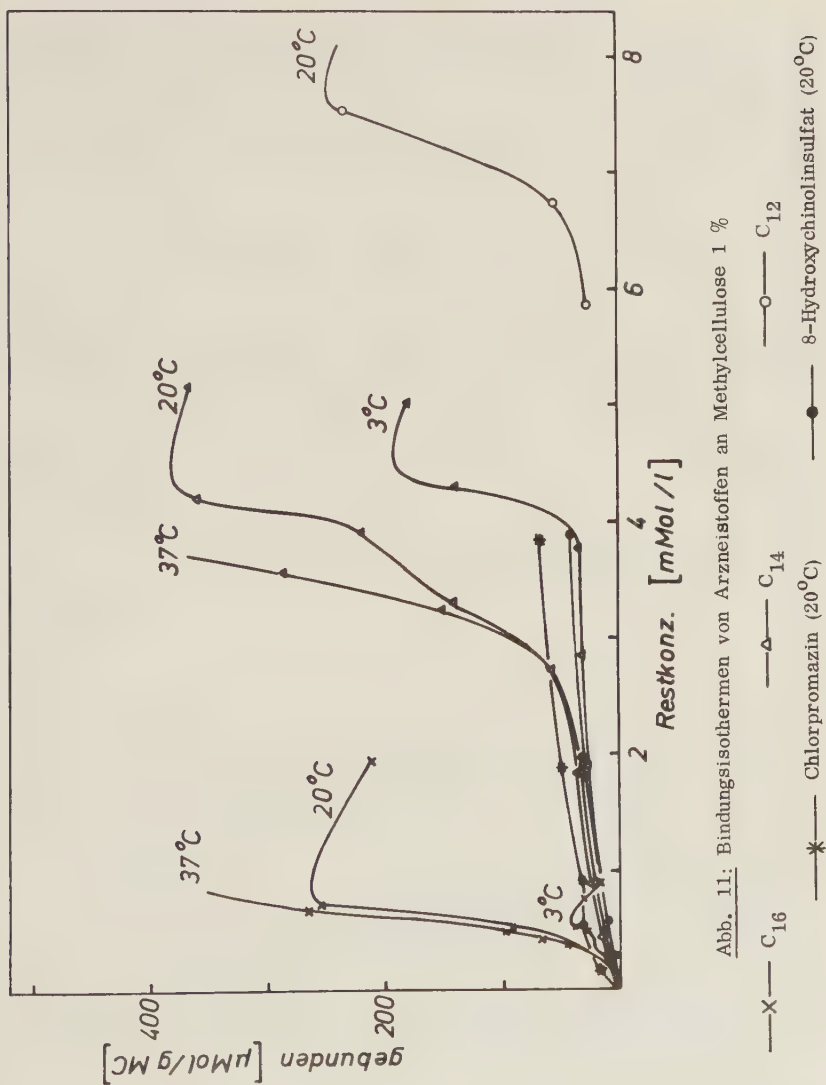


Abb. 11: Bindungsisothermen von Arzneistoffen an Methylcellulose 1 %

SON (42) für die Bindung von Na-Dodecylsulfat an Methylcellulose gefunden. Die Autoren erklären dies damit, daß durch steigende Sorption von geladenen Teilchen ohne Ladungsausgleich die Abstoßung zwischen den Sorptionsstellen stärker wird, wobei sich das Makromolekül entknäuelte und neue Sorptionsstellen verfügbar werden.

2.2.3 Bindungsvermögen für verschiedene kationische Arzneistoffe

Die zu den Untersuchungen herangezogenen Arzneistoffe aus der Reihe der Phenylalkylamine zeigen im Bereich der eingesetzten Konzentrationen (2×10^{-4} bis 100×10^{-4} Mol/l mit MC 0,5 %) keine Bindung an Methylcellulose.

Demgegenüber ist bei Chlorpromazin und 8-Hydroxychinolinsulfat eine Abnahme des freien Arzneistoffanteils meßbar. Die Bindungsisothermen der beiden Arzneistoffe weisen ein sehr ähnliches Bild auf, jedoch wird Chlorpromazin stärker gebunden als 8-Hydroxychinolinsulfat (Abb. 11).

2.2.4 Diskussion zum Bindungsvermögen

Ähnlich wie im Falle der Cellulose sind auch für die Bindung an Methylcellulose verschiedene Mechanismen zu diskutieren. Art und Ausmaß sind abhängig von der chemischen Struktur und Konzentration der Arzneistoffe: Enthalten sie keine oder nur schwach wirksame hydrophobe Zentren, so findet keine Wechselwirkung statt (Phenylalkylamine, Decylpyridiniumchlorid).

Die Bedeutung hydrophober Molekülanteile für die Bindung geht aus den Untersuchungen der homologen Alkylpyridiniumchloride hervor. Verlängerung der Alkylkette trägt zur Erhöhung der Bindung bei (Abb. 10). Dabei ist allerdings in Betracht zu ziehen, daß die Invertseifen Mizellbildner sind und ihre Eigenaggregation ($c_k : C_{12} > C_{14} > C_{16}$) der

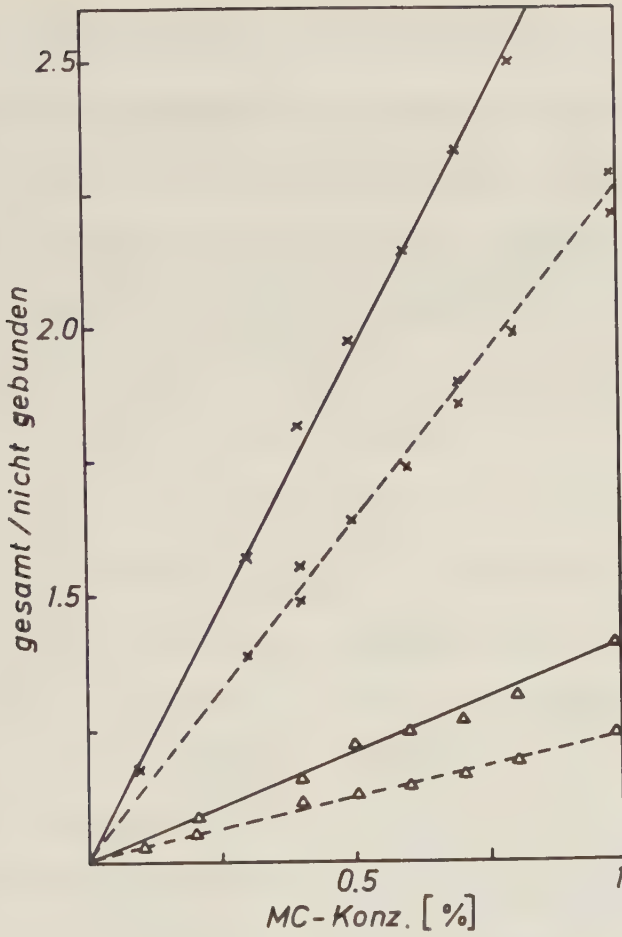


Abb. 12: Bindungstendenzen von Alkylpyridiniumchloriden an Methylcellulose unter Berücksichtigung des DONNAN-Effektes

---△--- C_{14} $1 \times 10^{-3} M$ —△— C_{14} $1 \times 10^{-3} M$ donnankorr.
 ---×--- C_{16} $0,8 \times 10^{-3} M$ —×— C_{16} $0,8 \times 10^{-3} M$ donnankorr.
 (pH 6-7; Temp. = $20^{\circ}C$)

Bindung an Methylcellulose konkurrierend gegenüber steht (Abb. 11).

Die Bindung von Chlorpromazin und 8-Hydroxychinolinsulfat und der Befund, daß in geringen Konzentrationen die Temperatur praktisch keinen Einfluß hat, weisen darauf hin, daß zusätzlich noch hydrophile Kräfte wirksam sind.

Bei dem dargelegten Bindungsverhalten ist nicht auszuschließen, daß der kolloidchemische Charakter des Makromoleküls verändert wird (28). Durch Belegung mit Ladungsträgern wird aus der nichtionischen Methylcellulose ein Polyelektrolyt, der eine Ungleichverteilung des nicht gebundenen Arzneistoffes nach dem DONNAN-Gleichgewicht bewirken könnte (s. S. 37). Ein Vergleich der beiden Auftragsarten zeigt für die donnankorrigierte Kurve eine stärkere Bindung (Abb. 12, Tab. 10).

	Kettenlänge	
	C ₁₄	C ₁₆
Anfangskonz. (Mol/l)	1×10^{-3}	$0,8 \times 10^{-3}$
$\tan \alpha$	0,23	1,25
$\tan \alpha'$	0,4	1,9

Tab. 10: Bindungstendenzen von Alkylpyridiniumchloriden an Methylcellulose unter Berücksichtigung des DONNAN-Effektes

$\tan \alpha$: Bindungstendenz aus Abb. 10 und 12, Tab. 9

$\tan \alpha'$: Steigung der donnan-korrigierten Geraden aus Abb. 12

2.3 Carboxymethylcellulose

Zur Beurteilung der Wechselwirkungen von Arzneistoffen mit dem Natriumsalz der Carboxymethylcellulose muß einerseits der Polyelektrolytcharakter des Sorbens berücksichtigt werden, andererseits spielt aber auch die unterschiedliche Lipophilie der Arzneistoffkationen eine wesentliche Rolle. Die zu den vorliegenden Untersuchungen verwendeten Arzneistoffe gliedern sich in zwei Gruppen: Die einen, bei denen Wechselwirkungen durch Bildung unlöslicher Produkte deutlich werden und andere, bei denen keine Fällungen zu beobachten sind.

2.3.1 Fällungsprodukte

Zur ersten Gruppe gehören Invertseifen aus der Reihe der Alkylpyridiniumchloride, das Phenothiazinderivat Chlorpromazin und schließlich Amitryptilin. Fällungspräparate mit diesen Arzneistoffen sollen aufzeigen, welche Eigenschaften der Reaktionspartner die Fällungen beeinflussen. Die Variation der Parameter wird dabei vor allem auf eine quantitative Auswertbarkeit und praktische Verwendung ausgerichtet.

Die Umsetzungen von Alkylpyridiniumchloriden mit Carboxymethylcellulose erfolgen stöchiometrisch¹⁾ (116). Voraussetzung für eine quantitative Fällung des Makromoleküls ist ein geringer Überschuß des Fällungsmittels. Dabei ist die Konzentration der Reaktionslösung von untergeordneter Bedeutung.

Dagegen zeigen die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffes einen Einfluß auf das Fällungsprodukt. Die C₁₀- und C₁₂-Homologen der Invertseifen ergeben weiche, schlecht filtrierbare Fällungen, aus denen durch Gefriertrocknung amorphe Massen entstehen, die sich nicht pulverisieren lassen. Das Produkt mit Tetradecylpyridiniumchlorid zeigt demgegenüber wesentlich bessere Eigenschaften.

1) 1 Val Carboxymethylcellulose entspricht 0,7 Mol Glukose.

	C 30	C 1000
Ausgangsmenge Ami [Mol]	4×10^{-2}	4×10^{-2}
Ami in Fällung [Mol]	$2,73 \times 10^{-2}$	$2,6 \times 10^{-2}$
Ami in Fällung [g]	8,56	8,12
Ami in Restlösung [Mol]	$1,25 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-2}$
Gesamtgewicht Fällung [g]	16,44	15,68
CMC-Gewicht Fällung [g]	7,88	7,56
Val CMC ⁻ (DS 1,7)	$2,73 \times 10^{-2}$	$2,62 \times 10^{-2}$

Tab. 11: Quantitative Auswertung der Fällungsprodukte von Amitryptilin-HCl;

Temp. = 20°C

C₃₀ : CMC Tylose C30

C1000 : CMC Tylose C1000

Die quantitativen Ergebnisse sind unabhängig vom Polymerisationsgrad der Carboxymethylcellulose (Tab. 11 und 12), die längerkettige Carboxymethylcellulose ist allerdings wegen der höheren Viskosität der wäßrigen Lösung experimentell schlechter zu handhaben.

Aus der Arzneistoffbestimmung¹⁾ ergibt sich, daß pro Mol Glukoseeinheit 0,7 Mol Amitryptilin gebunden werden. Die Differenz zur vorgelegten Menge befindet sich in der Restflüssigkeit (Tab. 11).

Während die Reaktionsprodukte mit Amitryptilin praktisch chloridfrei sind, enthalten diejenigen mit C₁₄ beträchtliche Mengen an Cl⁻-Ionen (Tab. 12). Der molare C₁₄-Gehalt¹⁾ in den Fällungspräparaten ist jedoch der Summe aus Cl⁻-Ionen und Carboxylgruppen der Carboxymethylcellulose äquivalent.

1) C-H-N-Analyse

	C 30	C 1000
Ausgangsmenge C_{14} [Mol]	4×10^{-2}	4×10^{-2}
% N-Gehalt der Fällung	2,45	2,6
C_{14} Kation in Fällung [Mol]	$3,84 \times 10^{-2}$	$3,81 \times 10^{-2}$
Cl^- in Fällung [Mol]	$1,11 \times 10^{-2}$	$1,105 \times 10^{-2}$
Gesamtfällung [g]	18,9	18,77
C_{14} -Cl in der Fällung [g]	3,47	3,45
C_{14} -CMC in der Fällung [g]	15,43	15,32
Val CMC ⁻ Fällung (DS 0,7)	$2,73 \times 10^{-2}$	$2,71 \times 10^{-2}$

Tab. 12: Quantitative Auswertung der Fällungsprodukte von Tetradecylpyridiniumchlorid; Temp. = 20°C

C 30 : Tylose C 30

C 1000 : Tylose C 1000

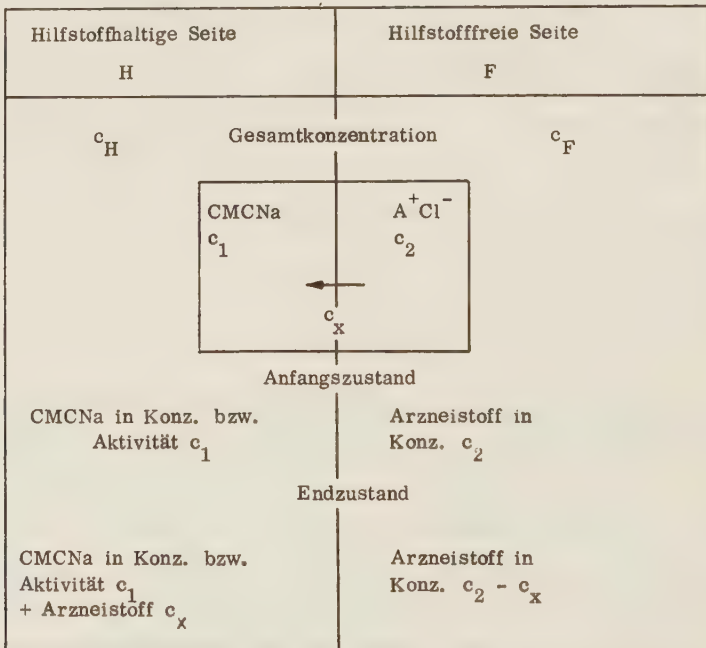
Die salzartigen Komplexe werden aus Lösungen gefällt, deren Konzentration weit über der c_k des Arzneistoffes liegt. Daher ist zu erwarten, daß außer den elektrostatisch mit Carboxymethylcellulose verknüpften Arzneistoffkationen noch weitere über hydrophobe Wechselwirkungen an diese gebunden werden.

Die Menge des ionisch gebundenen Arzneistoffes stimmt mit dem in der Literatur angegebenen Durchschnittssubstitutionsgrad für die verwendete Carboxymethylcellulose und auch mit der aus der pK_s -Bestimmung ermittelten Anzahl an Carboxylgruppen überein.

2.3.2 Lösliche Reaktionsprodukte

Ein Vergleich von Chlorpromazin und 8-Hydroxychinolinsulfat im Dialyseversuch zeigt, daß die Bindungstendenz für beide Stoffe im gemessenen Bereich ähnlich ist. Chlorpromazin ergibt aber in höheren Konzentrationen unlösliche Komplexe, während bei 8-Hydroxychinolinsulfat keine Fällungen auftreten.

Diese Beobachtungen veranlassen, Stoffe aus der Reihe der Phenylalkylamine in die Untersuchungen einzubeziehen, bei denen der hydrophobe Anteil variiert wird. Mit dieser Reihe bilden sich jedoch keine unlöslichen Komplexe. Sie verhalten sich alle wie 8-Hydroxychinolinsulfat.



Prinzip der Versuchsanordnung zur Gleichgewichtsdialyse

Bei den Untersuchungen über die Ausbildung löslicher Komplexe mit Hilfe der Gleichgewichtsdialyse ist der DONNAN-Effekt zu berücksichtigen. Im praktischen Versuch liegt der Arzneistoff anfangs in beiden Zellhälften in der Konzentration $c_2/2$ vor. Die Einstellung des Gleichgewichtes erfolgt durch Wanderung des Arzneistoffes aus der H-Seite in die F-Seite.

Parallelansätze mit NaCl zeigen, daß es auf die Endverteilung keinen Einfluß hat, wie der diffundierende Elektrolyt am Anfang im gesamten System verteilt ist. Die Berechnung erfolgt daher unter der Annahme, daß sich der gesamte Arzneistoff anfangs in der hilfsstofffreien Seite (F-Seite) befindet.

2.3.2.1 Gleichgewichtsdialyse unter Berücksichtigung des DONNAN-Effektes

Zur Beurteilung der Untersuchungsergebnisse aus der Gleichgewichtsdialyse muß berücksichtigt werden, daß das als Hilfsstoff eingesetzte Na-Salz der Carboxymethylcellulose als Polyelektrolyt eine Ungleichverteilung der freidiffundierbaren Arzneistoffionen bewirkt (DONNAN-Effekt). Das Verteilungsverhältnis des diffundierbaren Elektrolyten ist abhängig von seiner Konzentration und von der des Makromoleküls, bzw. dessen ionisiertem Anteil. Der experimentell bestimmte pK_s -Wert für Carboxymethylcellulose von 3,6 ergibt für pH-Werte um den Neutralpunkt praktisch vollständige Dissoziation.

Die Verteilung von NaCl beispielsweise, läßt sich für 100 % dissoziierte und vollkommen undissoziierte Carboxymethylcellulose errechnen¹⁾:

	H	F
vollständige Dissoziation	293×10^{-6} pos. od. neg. Ladung	184×10^{-4} pos. od. neg. Ladung
keine Dissoziation	150×10^{-6}	150×10^{-6}

Der im Experiment gefundene Na^+ -Wert liegt zwischen den theoretischen Grenzwerten. Das bedeutet, daß die Na^+ -Ionen aus Carboxymethylcellulose nur zum Teil vollkommen abdissoziiert sind. Ein anderer Teil ist enger mit der Carboxylgruppe verbunden und auch zu Ionenpaaren assoziiert (117, 118). Um das Makromolekül bildet sich eine Zone aus, die einer elektrischen Doppelschicht (119) vergleichbar ist.

Berechnet man für jede eingesetzte NaCl-Konzentration aus den experimentell ermittelten Werten für Na^+ und Cl^- nach Gleichgewichtseinstellung den realen Anteil an Carboxymethylcellulose-Anion, ergibt sich für den bearbeiteten Konzentrationsbereich (1×10^{-3} bis 1×10^{-2} Mol) als Wert 56,6 %. Dieser entspricht der "prozentualen Dissoziation" nach HIGUCHI (120). Nach den Vorstellungen des Ionenschichtmodelles wäre jedoch eindeutiger von einem mittleren Aktivitätskoeffizienten der Ionen $f_{\pm} = 0,566$ zu sprechen.

2.3.2.2 Verhalten der Arzneistoffe

Mit der theoretischen DONNAN-Kurve (Abb. 13, 14; NaCl-Kurve) wird das Verhalten der Arzneistoffe verglichen. Unter der Annahme gleicher Ionenaktivität der Carboxy-

1) Ausgangsmengen:

$$c_{\text{H}} = c_1 = 177 \times 10^{-6} \text{ Mol CMCNa} \quad c_{\text{F}} = c_2 = 300 \times 10^{-6} \text{ Mol NaCl}$$

im Gleichgewicht:

$$\begin{array}{ll} \text{H: } c_1 + c_{\text{x}} = 293 \times 10^{-6} \text{ Mol} & \text{F: } c_2 - c_{\text{x}} = 184 \times 10^{-6} \text{ Mol} \\ \text{pos. od. neg. Ladung} & \text{pos. od. neg. Ladung} \end{array}$$

$$c_{\text{x}} = \frac{c_2^2}{c_1 + 2c_2} = 116 \times 10^{-6} \text{ Mol}$$

Bei völlig undissoziiertem CMCNa gilt entsprechend:

Anfangsmengen:

$$c_{\text{H}} = 0 \text{ pos. oder neg. Ladung} \quad c_{\text{F}} = 300 \times 10^{-6} \text{ Mol Ionen}$$

im Gleichgewicht:

$$H = \frac{c_{\text{F}}}{2} = 150 \times 10^{-6} \text{ Mol. Gewanderte Menge wäre } 150 \times 10^{-6} \text{ Mol.}$$

methylcellulose bei Anwesenheit der Arzneistoffe sind die positiven Ionen auf der H-Seite gleich der Summe aus gewanderten Arzneistoffionen und der Menge an Na^+ -Ionen, die der Aktivität der Carboxymethylcellulose äquivalent sind. Der Quotient aus dieser Summe und der Restkonzentration an Arzneistoff wird gegen die Gesamtkonzentration an Arzneistoff aufgetragen und ergibt Kurvenbilder, die der Donnan-Kurve zwar ähnlich, in ihrer Lage im Koordinatensystem jedoch etwas verändert sind (Abb. 13 und 14).

Die Kurvenbilder der Phenylalkylamine (Abb. 14) sind im oberen Ast nach rechts verschoben, schneiden die NaCl-Kurve im Bereich der Ausgangsmenge von $1,5 \times 10^{-4}$ Mol und fallen dann etwas steiler ab als diese. Codein und 8-Hydroxychinolinsulfat sind anfangs identisch mit der Vergleichskurve, verlaufen jedoch unterhalb dieser weiter, wenn die Arzneistoffmenge größer ist als $9,5 \times 10^{-4}$ Mol. Dabei liegt die Codein-Kurve über der von 8-Hydroxychinolinsulfat. Chlorpromazin verhält sich zunächst ähnlich, zeigt aber eine aufsteigende Linie von Konzentrationen an, in denen Fällungen zu beobachten sind.

Die geschilderten Abweichungen haben verschiedene Ursachen:

Eine Verschiebung nach rechts tritt dann auf, wenn der Quotient größer wird als bei der NaCl-Kurve. Es ist mehr gewandert und das bedeutet, daß Bindung stattfindet, oder auch die ionische Aktivität der Carboxymethylcellulose verringert wird. Andererseits zeigt eine Verschiebung nach unten, daß weniger gewandert ist. Und das kann nur dann der Fall sein, wenn die Aktivität der Carboxymethylcellulose erhöht ist.

Folgende Überlegungen führen zu dieser Vorstellung: Im Donnangleichgewicht muß das Produkt der freibeweglichen Ionen auf beiden Seiten der Membran gleich sein. Wenn man nun Carboxymethylcellulose mit seiner aktiven Ionenkonzentration c_1 ($= \text{Na}^+$), den Arzneistoff mit einer Ausgangskonzentration c_2 und die gewanderte Menge mit c_x bezeichnet, dann gilt für das Gleichgewicht:

$$(c_1 + c_x) c_x = (c_2 - c_x)^2$$

c_x kann nur dann klein bleiben, wenn c_1 größer wird. Das heißt, durch Reaktion des Arzneistoffes mit Carboxymethylcellulose wird die Doppelschicht in ihrem Aufbau verändert. Dies bewirkt eine Zunahme der Konzentration der osmotisch wirksamen Na^+ -

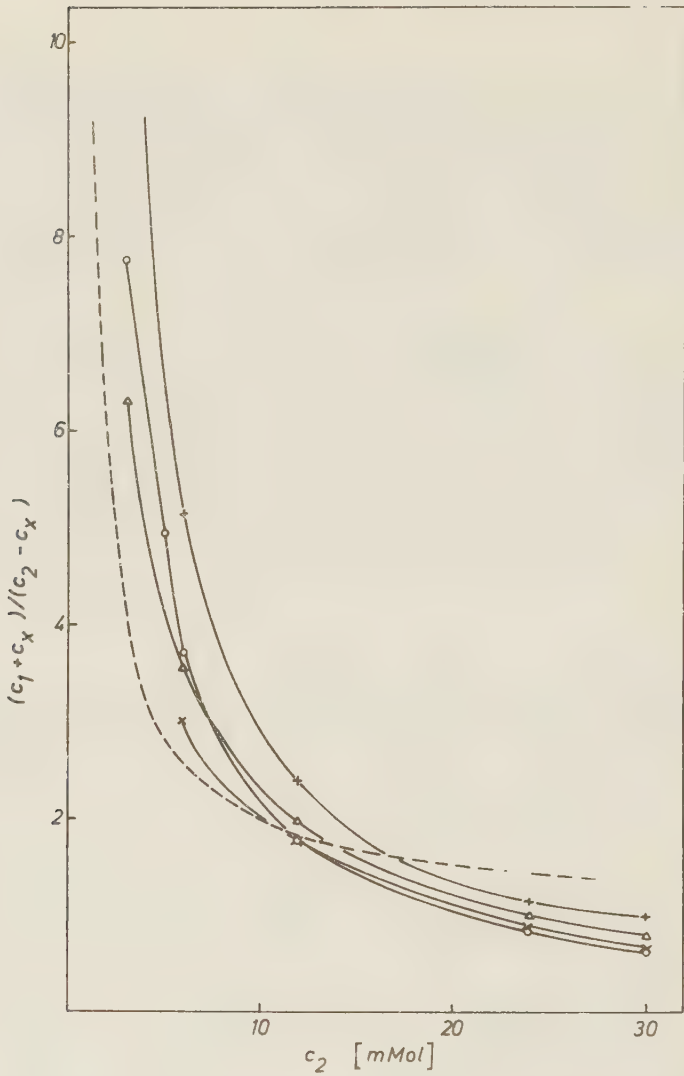


Abb. 13: DONNAN-Auftragung für die Reaktion von Arzneistoffen mit Carboxymethyl-cellulose

—○— Pholedrin
 —△— Ephedrin
 - - - - NaCl-Kurve

—+— Tyramin
 —×— Bis-nor-ephedrin

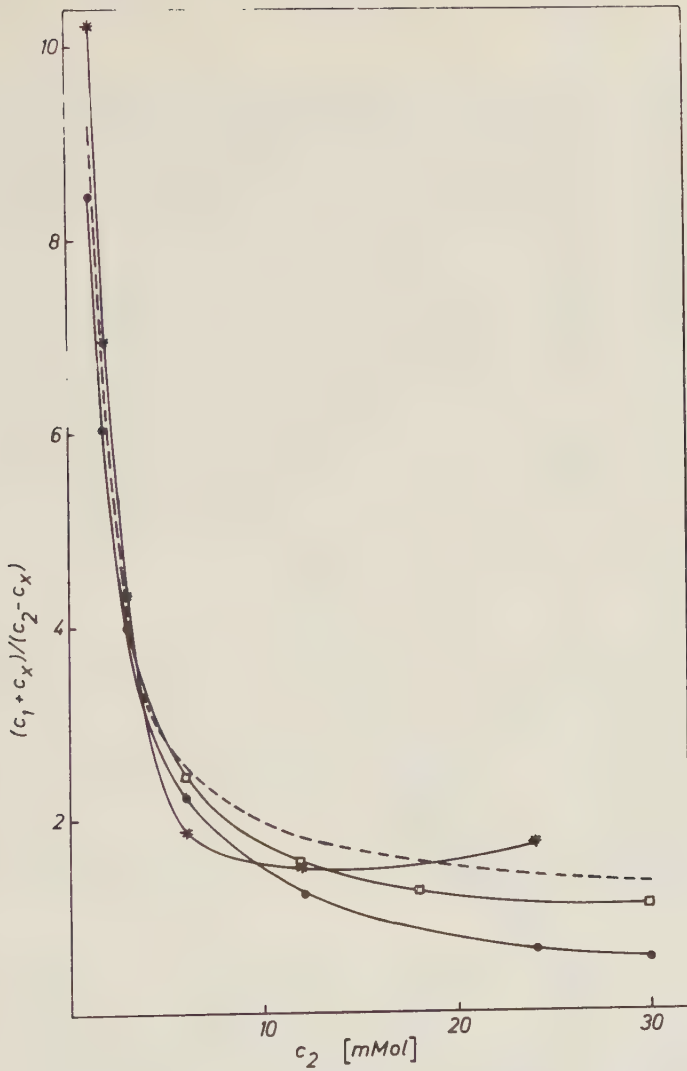


Abb. 14: DONNAN-Auftragung für die Reaktion von Arzneistoff mit Carboxymethylcellulose

—X— Chlorpromazin
—●— 8-Hydroxychinolinsulfat

—□— Codein
- - - - NaCl-Kurve

Ionen auf der H-Seite (121) und erfordert deshalb geringere Arzneistoffmengen zum Ausgleich der osmotischen Aktivitäten. Es sind also zwei "konkurrierende" Effekte zu beobachten, die sich nicht quantitativ differenzieren lassen. Eine abschätzende Beurteilung des Bindungsvermögens ist nur durch Vergleich mit der NaCl-Kurve möglich. (Abb. 13, 14)

Aus den Kurvenbildern ergibt sich, daß die Variation der chemischen Struktur sich praktisch nicht auswirkt. Dagegen läßt sich eine gewisse Beeinflussung durch die Konzentration ablesen. Im Falle des Tyramin deutet die Rechtsverschiebung in geringer Konzentration auf Bindung hin. In höherer Konzentration wirkt sich die diskutierte Aktivitätserhöhung auf der H-Seite aus. Ähnliches trifft für Ephedrin Bis-Nor-Ephedrin, Pholedrin, Codein, 8-Hydroxychinolinsulfat und auch Chlorpromazin zu.

2.3.2.3 Diskussion zum Reaktionsmechanismus

Die unterschiedlichen Vorgänge (Abb. 13 und 14) in Abhängigkeit von der Konzentration des Arzneistoffes lassen sich unter Bezug auf die NaCl-Kurve verdeutlichen. Bei Auftragung der Restkonzentration in der F-Zelle in Abhängigkeit von der eingesetzten Gesamtmenge verläuft die NaCl-Kurve anfangs mit einer Steigung fast 1 (starker DONNAN-Effekt), die sich im Grenzwert höherer Konzentrationen auf 0,5 erniedrigt (kein DONNAN-Effekt mehr). Daß Wechselwirkungen zwischen den Arzneistoffen und Carboxymethylcellulose stattfinden, geht aus den andersartigen Verlauf der Kurven deutlich hervor (Abb. 15).

Bei Bindung von Arzneistoffkationen über ionische und unpolare Wechselwirkungen an Carboxymethylcellulose-Anion wird pro Arzneistoffmolekül eine negative Ladung kompensiert und zusätzlich der Charakter der elektrischen Doppelschicht verändert. Dies bewirkt den Anstieg der Aktivität von Na⁺-Ionen. Das Gleichgewicht zwischen Na⁺-Ionen in der Doppelschicht und frei beweglichen wird zum frei beweglichen Anteil hin verschoben. Dadurch sind die osmotischen Druckdifferenzen ausgeglichen, ehe das theoretische DONNAN-Gleichgewicht für die Arzneistoffkationen erreicht ist.

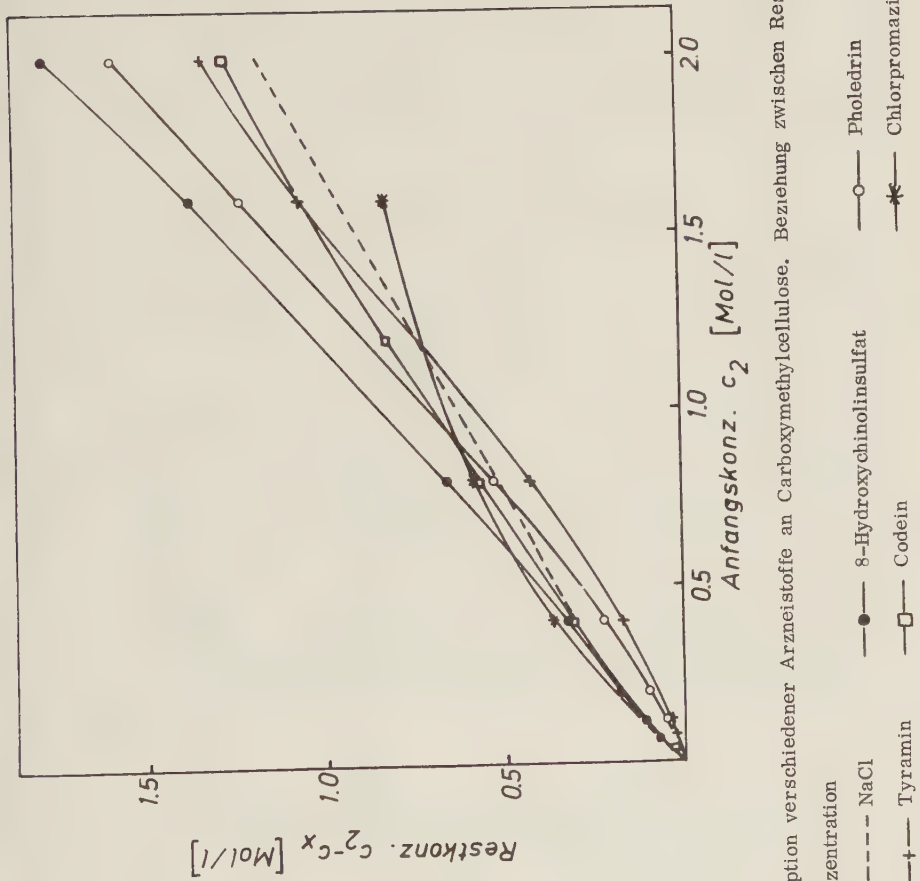


Abb. 15: Sorption verschiedener Arzneistoffe an Carboxymethylcellulose. Beziehung zwischen Rest- und Anfangskonzentration

--- NaCl
 --- Tyramin (+)
 --- 8-Hydroxychinolinsulfat (●)
 --- Codein (□)
 --- Pholedrin (○)
 --- Chlorpromazin (*)

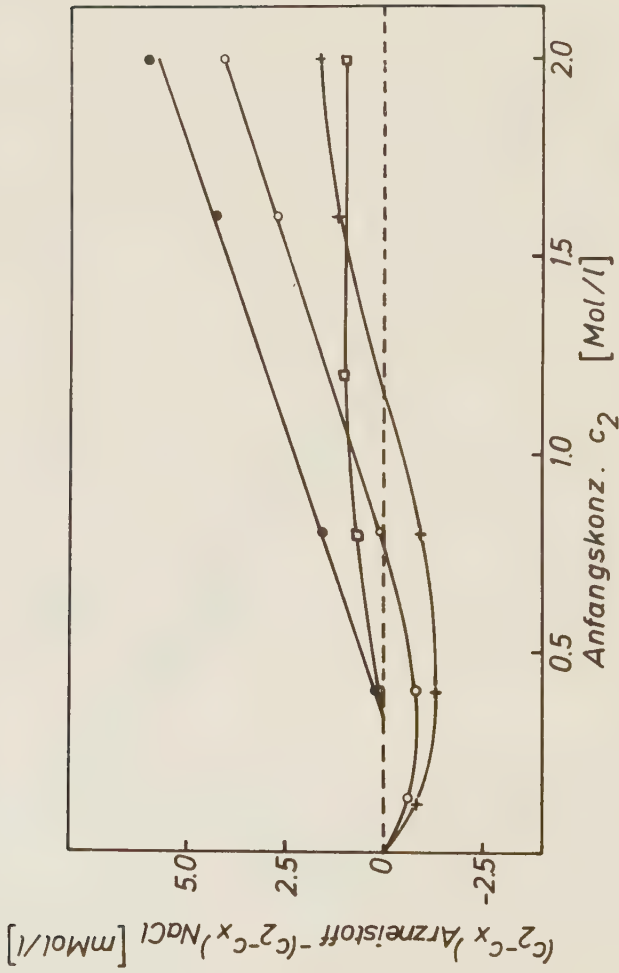


Abb. 16: Sorption an Carboxymethylcellulose, Differenz der Restkonzentrationen gegen Anfangskonzentration

—●— Carboxymethylcellulose —○— 8-Hydroxychinolinsulfat —+— Tyramin
 —□— Codein —+— Pholedrin

Aus der Auftragung (Abb. 15) ist auch eine Differenzierung des Reaktionsvermögens der verschiedenen Arzneistoffe zu entnehmen. So ist beispielsweise die Restkonzentration von Pholedrin in jedem Meßpunkt höher als die von Tyramin. Die Schlußfolgerung einer geringeren Bindung trifft jedoch nicht zu; Dabei wäre die Doppelschicht schwächer gestört und die Zahl der osmotisch wirksamen Teilchen weniger erhöht. Zur Einstellung des osmotischen Gleichgewichtes müßte mehr Arzneistoff wandern. Die dazu in Widerspruch stehende gemessene höhere Restkonzentration läßt auf eine stärkere Störung der Doppelschicht schließen, die eine geringere Arzneistoffwanderung in einem breiteren Konzentrationsbereich bedingt.

Durch Projektion der theoretischen DONNAN-Kurve auf die x-Achse werden die in Abhängigkeit von der Konzentration beschriebenen Vorgänge bestätigt (Abb. 16). Die Auftragung der Abweichungen vom normalen Donnan-Verhalten zeigt darüber hinaus, daß die strukturelle Änderung der Ionendoppelschicht von der Konzentration an Arzneistoff abhängig ist: Der aufsteigende Ast aller Kurven kann durch eine Gerade angenähert werden, die stets etwa die gleiche Steigung hat. Das bedeutet, daß die Differenz der Restkonzentrationen aus Arzneistoff- und NaCl-Kurve proportional der Ausgangskonzentration ist. Der Schnittpunkt mit der x-Achse gibt die Arzneistoffkonzentration an, bei der die Ionenaktivität der Carboxymethylcellulose den theoretischen Wert von 0,566 hat. Mit steigender Ausgangskonzentration verstärkt sich der Effekt auf die Ionendoppelschicht.

Bei Einschwenken der Geraden in die Waagrechte (siehe Tyramin und Codein), ändert sich die Arzneistoffkonzentration in gleichem Maße wie die NaCl-Konzentration der DONNAN-Kurve.

2.4 Vergleichende Schlußfolgerungen zum Bindungsvermögen von Cellulosen und Cellulosederivaten

Aus den Bindungsversuchen von Cellulosen und Cellulosederivaten mit Arzneistoffen geht hervor, daß von den theoretisch möglichen Wechselwirkungen nur wenige in genügendem Ausmaß auftreten, um experimentell nachgewiesen werden zu können.

Man findet für Carboxymethylcellulose mit allen eingesetzten Arzneistoffen ionische Bindung. Dabei kommt es zur Ausfällung schwerlöslicher Produkte mit kationischen Arzneistoffen, die ausgeprägte hydrophobe Gruppen in ihrem Molekül tragen, wie Alkylpyridiniumchloride, Chlorpromazin (in höherer Konzentration) und Amitriptylin. An den Komplex mit Tetradecylpyridiniumionen werden aus Lösungen in Konzentrationen $> c_k$ noch zusätzlich Kationen mit ihren Gegenionen über hydrophobe Wechselwirkungen sorbiert.

Auch mit 8-Hydroxychinolin-Sulfat und Phenylalkylaminen sind Ionenreaktionen zu beobachten. Es findet ein Austausch der Na^+ -Ionen der Carboxymethylcellulose gegen Arzneistoffkationen statt. Da hier keine Fällungen auftreten, kann man Wechselwirkungen nur in ihrer Auswirkung auf die Veränderung der Aktivität der Carboxymethylcellulose nachweisen und die Arzneistoffe im Hinblick ihrer unterschiedlichen Beeinflussung der elektrischen Doppelschicht des Polyelektrolyten vergleichen.

Das Reaktionsverhalten von Tensiden mit Cellulosen weist den gleichen Bindungstypus auf. Auch hier findet elektrostatische Wechselwirkung statt und bei nativer Cellulose darüber hinaus in hohen Konzentrationen ($\text{Konz.} > c_k$) zusätzliche Sorption von Tensid-salzen.

Zwischen Carboxymethylcellulose, mikrokristalliner und nativer Cellulose besteht allerdings ein quantitativer Unterschied. Während bei Carboxymethylcellulose und mikrokristalliner Cellulose alle vorhandenen Carboxylgruppen mit Tensidkationen reagieren, ist das bei nativer Cellulose nicht der Fall. Eine Erklärung ist in der unterschiedlichen Zugänglichkeit der COOH -Gruppen bei den verschiedenen Makromolekülen zu suchen. Bei der wasserlöslichen Carboxymethylcellulose kann man davon ausgehen, daß alle Carboxylgruppen mit gelösten Arzneistoffen in Wechselwirkung treten können. Dasselbe trifft für die

mikrokristalline Cellulose in wässriger Suspension zu, deren Carboxylgruppen an der Oberfläche der Kristallite liegen. Bei der nativen Cellulose dagegen können Carboxylgruppen in inneren Schichten der amorphen Bereiche liegen, die zwar bei einer quantitativen Bestimmung (Austausch $H^+ \rightleftharpoons Na^+$) mit erfaßt werden, für die großen Arzneistoffmoleküle jedoch unzugänglich sind.

Durch Einführung von Methoxylgruppen in das Cellulosemolekül (Methylcellulose) rückt ein anderer Bindungsmechanismus in den Vordergrund. Ist der Reaktionspartner ein Tensid mit genügend langer -C-C-Kette, so treten hydrophobe Wechselwirkungen mit dem Makromolekül auf. Der Einfluß der Kettenlänge der Konzentration des Arzneistoffes und der Temperatur spiegelt die Eigenschaften dieser Bindung wider. Dipol-Ionenreaktionen lassen sich im Falle der untersuchten Arzneistoffe nicht nachweisen. Schwache van der Waals'sche oder Dipol-Kräfte sind zwar nicht auszuschließen, treten aber nicht in Erscheinung.

Bei Kenntnis von der Struktur der Arzneistoffe sowie von Art und Eigenschaften der funktionellen Gruppen in den Hilfsstoffen sind aufgrund der Untersuchungsergebnisse Voraussagen über das Ausmaß von Wechselwirkungen möglich.

3. Freisetungsverhalten von Alkylpyridiniumkationen aus Carboxymethylcellulose-komplexen

Untersuchungen über die Freigabe von Arzneistoffen aus Fällungsprodukten mit Carboxymethylcellulose (s. S. 33) bestätigen die diskutierten Bindungsmechanismen. Sie geben darüber hinaus Aufschluß über die Reversibilität der Sorption in Abhängigkeit von Partikelgröße, Elektrolytgehalt und pH-Wert des Abgabemilieus.

3.1 Einfluß der Partikelgröße

Die Fällungsprodukte von Tetradecylpyridiniumchlorid mit Carboxymethylcellulose werden lyophilisiert, zermahlen und bezüglich ihrer Korngröße normiert.

Freigabeversuche mit Granulaten aus verschiedenen Siebfractionen zeigen, daß die freigesetzte Menge von der Teilchengröße unabhängig ist. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) für die kleineren Teilchen ist jedoch 5-6 mal so groß wie für die größeren Teilchen (Tab. 13).

Partikelgröße	90 - 150 μm		150 - 300 μm	
Elektrolyt-konz. [Mol/l]	1×10^{-1}	1×10^{-2}	1×10^{-1}	1×10^{-2}
Arzneistoff-gehalt [μMol]	50,0	52,0	50,2	51,5
freigesetzt [μMol]	39,5	20,0	37,6	20,2
freigesetzt %	79	38,2	75	39,5
Halbwertszeit $t_{1/2}$ [Min]	5	4	23	20

Tab. 13: Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid in KCl-Lösung verschiedener Konzentration in Abhängigkeit von der Partikelgröße des Fällungsproduktes.
(Versuchsansatz: ca. 25 mg Granulat in 150 ml Lösung; $20,1 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$)

3.2 Abhängigkeit vom Milieu

Die aus einer Siebfraction der Fällungsprodukte freigesetzte Arzneistoffmenge wird sehr stark vom Abgabemilieu (Elektrolyt-, Tensidgehalt und Wasserstoffionenkonzentration) beeinflusst (Tab. 13, 14 und 15).

Einwaage [mg]	47,8	25,0	16,9	42,1
$E_{\infty}^{L_1}$	0,494	0,269	0,177	
C_{14} -Kation freigesetzt [μMol]	33	17,9	11,8	29,4
Abgabe %	34,8	35,3	35,1	35,0
Cl^- freigesetzt [μMol]	33,3	17,4	11,75	29,3
Anfangs-pH-Wert	6,7	6,08	6,6	6,4
End-pH-Wert	6,65	5,95	6,6	6,45

Tab. 14: Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid in wäßriger Abgabeflüssigkeit (Abgabevolumen 150 ml; $20,1 \pm 0,2^\circ\text{C}$)

3.2.1 Abgabe in Wasser

Ist die Abgabeflüssigkeit reines Wasser, wird aus unterschiedlichen Granulatmengen stets der gleiche prozentuale Anteil an Arzneistoff abgegeben, wobei sich der pH-Wert des Abgabemediums nicht ändert. Eine Bestimmung der Cl^- -Ionen in der Lösung zeigt jedoch, daß äquivalente Mengen von Arzneistoffkation und Gegenion vorliegen. Außerdem stimmt die in wäßrigem Abgabemilieu gefundene Arzneistoffmenge mit dem hydrophob gebundenen Anteil (Tensidkation mit Cl^- -Gegenion) in den Fällungsprodukten überein (s. S. 34) (Tab. 14): Im Gegensatz zur Herstellung der Komplexe werden

1) Extinktion im Gleichgewicht für $t = \infty$

die Abgaberversuche unter Konzentrationsbedingungen durchgeführt, in denen der Arzneistoff weit unter seiner Mizellbildungskonzentration vorliegt. In dieser Verdünnung wird das Gleichgewicht zwischen einzelnen Tensidionen und Aggregaten vollständig auf die Seite der Monomeren verschoben.

3.2.2 Einfluß von Elektrolyten und der Wasserstoffionenkonzentration

In 1×10^{-2} M Elektrolytlösung wird nur wenig mehr als in Wasser abgegeben, die Freigabequote steigt mit zunehmendem Elektrolytgehalt an und beträgt bei 1 M Salzkonzentration 100 % (Tab. 14 und 15). Während die hydrophob gebundenen Tensidkationen mit ihren Gegenionen auch hier wieder aufgrund des Verdünnungseffektes desorbieren, lösen sich die salzartig mit der Carboxymethylcellulose verknüpften Kationen jedoch nur bei großem Elektrolytüberschuß¹⁾. Dieses Verhalten deutet Ionenaustausch als zweiten Schritt des Desorptionsmechanismus an.

Damit ist die Abgabemenge von denselben Faktoren beeinflusst wie die Lage eines Ionenaustauschgleichgewichtes. Diese sind außer der Temperatur und der Menge an Austauscher, die in vorliegenden Untersuchungen konstant sind, die Konzentration und Art der zum Austausch angebotenen Kationen (100). Tatsächlich erhöht sich die Abgabe geringfügig bei Einsatz von NaCl anstelle von KCl (Tab. 15).

Nach dem molekularen Modell von HARRIS und RICE (117) für Ionenaustauscher soll die Aktivität der "freien" Gegenionen, die der Austauscher neben den gebundenen enthält, die gleiche sein wie in der Lösung. Daraus folgt, daß das Austauschvermögen durch die Neigung zur Ionenpaarbildung bestimmt wird. Der Austauscher bevorzugt das Ion, dessen Ionenpaar die kleinere Dissoziationskonstante aufweist (100). Weil zum Austausch von Tetradecylpyridiniumkationen gegen K^+ -Ionen diese in so großem Überschuß vorhanden sein müssen, kann man annehmen, daß das Tensidkation sehr fest mit dem Makromolekül verbunden ist.

In CTA-Cl-Lösungen findet schon bei wesentlich geringeren Konzentrationen (1×10^{-3} M

1) Bei 100 % Austausch sind im System $37,5 \times 10^{-6}$ Mol ionisch gebundener Arzneistoff gegenüber 0,15 Mol KCl.

	% Freigabe in Elektrolytkonz. [Mol/l]					
	1×10^{-3}	1×10^{-2}	5×10^{-2}	1×10^{-1}	1	2
C 30 in KCl	38,6	39,5		75		100
C 1000 in KCl		39,5	65	75	100	100
C 1000 in NaCl			78,5			
C 1000 in Acetat- puffer pH 3,6				80	100	
C 1000 in HCl	76	95		100		
C 1000 in CTA-Cl	100	100				

Tab. 15: Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid in Abhängigkeit von der Elektrolyt-, Tensid- und Wasserstoffionenkonzentration der Abgabeflüssigkeit.

C 30: Fällungsprodukt mit Tylose C 30

C 1000: Fällungsprodukt mit Tylose C 1000¹⁾

CTA-Cl: Cetyltrimethylammoniumchlorid (25 mg Granulat in 150 ml Lösung; Temp. = 20,1^o₊ 0,2^oC)

CTA-Cl gegenüber 1M KCl) eine Abgabe von 100 % statt. Auf das eben diskutierte Modell angewandt bedeutet dies, daß die Bindungsstärke von Carboxymethylcellulose für diese beiden Substanzen, deren Struktur ähnlich ist, gleiche Größenordnung hat. Vergleicht man die Ergebnisse für den Austausch von Tetradecylpyridiniumkation gegen K⁺, Na⁺ und Cetyltrimethylammoniumkation (CTA⁺), so zeigt sich für die Festigkeit der Bindung gegen Carboxymethylcellulose folgende Reihe:



1) Aus Zeile 1 und 2 der Tab. 15 ist zu entnehmen, daß die Abgabequote vom Polymerisationsgrad der Carboxymethylcellulose unabhängig ist. Im folgenden werden daher alle Bestimmungen nur noch mit C 1000 durchgeführt.

H ⁺ -Konz. [Mol/l]	1×10^{-3}	1×10^{-2}	1×10^{-1}
pH-Wert	3,2	2,2	1,4
COOH-Gr. un- diss. [μMol]	22,6	30	32,6
hydrophob ge- gunden [μMol] (a)	17,6	17,5	17,6
gesamt freiges. [μMol] (b)	40	46,7	50,2
(b-a) [μMol]	22,4	29,2	32,6

Tab. 16: Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid und Dissoziation von Carboxymethylcellulose in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration der Abgabeflüssigkeit, Temp. = 20°C

Abgabemedium	KCl	HCl	Acetatpuffer
Ionenstärke μ	0,1	~ 0,001	0,1
pH-Wert	6,7	3,2	3,6
Gesamtabgabe in %	75	75 ¹⁾	80
hydrophob geb. %	35	35	35
ionogen geb. %	40	42	45

Tab. 17: Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid in Abhängigkeit von Ionenstärke und Wasserstoffionenkonzentration der Abgabeflüssigkeit; Temp. = 20°C

1) siehe Fußnote S. 53

Bezüglich der anorganischen Ionen ist für das K^+ -Salz ein größerer Aktivitätskoeffizient als für das Na^+ -Salz zu diskutieren. Ähnliches haben K. ASAI et al. (122) für Polyacrylate gefunden.

Etwas anders als ein Zusatz von Neutralsalzen zum Abgabemedium wirkt sich eine Variation der H^+ -Konzentration auf die Desorption aus (Tab. 16). Aus HCl-Lösungen wird jeweils mehr Arzneistoff freigesetzt als aus Salzlösungen gleicher Ionenstärke. Der Grund dafür ist in einer Veränderung des Dissoziationsgleichgewichtes der Carboxymethylcellulose zu suchen. Durch Zugabe von Protonen entstehen mehr undissoziierte Carboxylgruppen, wobei äquivalente Mengen an Tensidionen in die Lösung übergehen. Die in Tab. 16 für den undissoziierten Anteil aufgeführten Werte sind für die jeweilige H^+ -Konzentration aus dem pK_s -Wert der Carboxymethylcellulose berechnet. Die Differenz zwischen Gesamtfreigesetztem und hydrophob Gebundenem ist zahlenmäßig gleich der Anzahl der undissoziierten COOH-Gruppen.

Die Beeinflussung der Bindung durch Salzkonzentration und pH-Wert des Abgabemediums zeigen auch Untersuchungen in Acetatpuffer pH = 3,6. Bei gleicher Ionenstärke steigt mit höherer H^+ -Konzentration die Abgabemenge (Tab. 17). Erhöht man die Ionenstärke bei nahezu gleichem pH-Wert¹⁾, so wird ebenfalls mehr Arzneistoff freigesetzt. Daraus läßt sich ableiten, daß sowohl die Erhöhung der Elektrolytkonzentration als auch der H^+ -Konzentration die Abgabe vergrößert, wobei allerdings die zugrunde liegenden Mechanismen unterschiedlicher Art sind: Die Verschiebung des Dissoziationsgleichgewichtes ist gegenüber dem Vorgang des Ionenaustausches dominant. Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen zeigt die Erhöhung der Protonenkonzentration einen stärkeren Effekt als Zugabe äquivalenter Mengen von Neutralsalz.

1) Bei pH 3,2 ist der Dissoziationsgrad von Carboxymethylcellulose bereits verringert gegenüber pH 3,6. Daraus kann man berechnen, daß in HCl pH 3,6 die Abgabe noch geringer wäre (68 %).

3.3 Zeitabhängigkeit der Abgabe

Ein Vergleich der Halbwertszeiten bestätigt, daß die Arzneistoffliberation in Abhängigkeit vom Desorptionsmilieu nach unterschiedlichen Mechanismen verläuft.

Aus salzsaurem Milieu sind die Abgabezeiten sehr kurz, da sowohl die Einstellung des Dissoziations-Gleichgewichtes, als auch die Lösung der hydrophoben Bindung spontan vor sich gehen (Abb. 17, Tab. 18).

Bei Elektrolytzusatz zeigen sich drei verschiedene Bereiche des kinetischen Verhaltens. Ist die Konzentration des Elektrolyten gering (Abgabe nur wenig mehr als in reinem Wasser), sind die Halbwertszeiten kurz. Demgegenüber ist die Desorption bei Elektrolytkonzentrationen von $5 \times 10^{-2} \text{ M}$ und $1 \times 10^{-1} \text{ M}$ stark verzögert, verläuft aber bei weiterer Erhöhung des Salzzusatzes wieder sehr rasch.

Der zeitliche Verlauf der Abgabe stimmt mit der Vorstellung überein, daß dem Mechanismus in Elektrolytlösungen einerseits Lösung der hydrophoben Bindung und andererseits Ionenaustausch zugrunde liegt.

Während der erste Schritt spontan erfolgt, ist das kinetische Verhalten des zweiten von der Elektrolytkonzentration abhängig.

Elektrolyt-konz. [Mol/l]		1×10^{-3}	1×10^{-2}	5×10^{-2}	1×10^{-1}	1	2
Halbwertszeit $t_{1/2}$	C 30 in KCl	1	20		20	1	
	C 1000 in KCl		7	40	23	2	1
	C 1000 in NaCl			34			
	C 1000 in Puffer pH 3,6				28	1	
	C 1000 in HCl	4	1		1		

Tab. 18: Halbwertszeiten $t_{1/2}$ (Min) der Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid bei verschiedenen Abgabebedingungen (Bezeichnungen s. S. 51, Tab. 15)

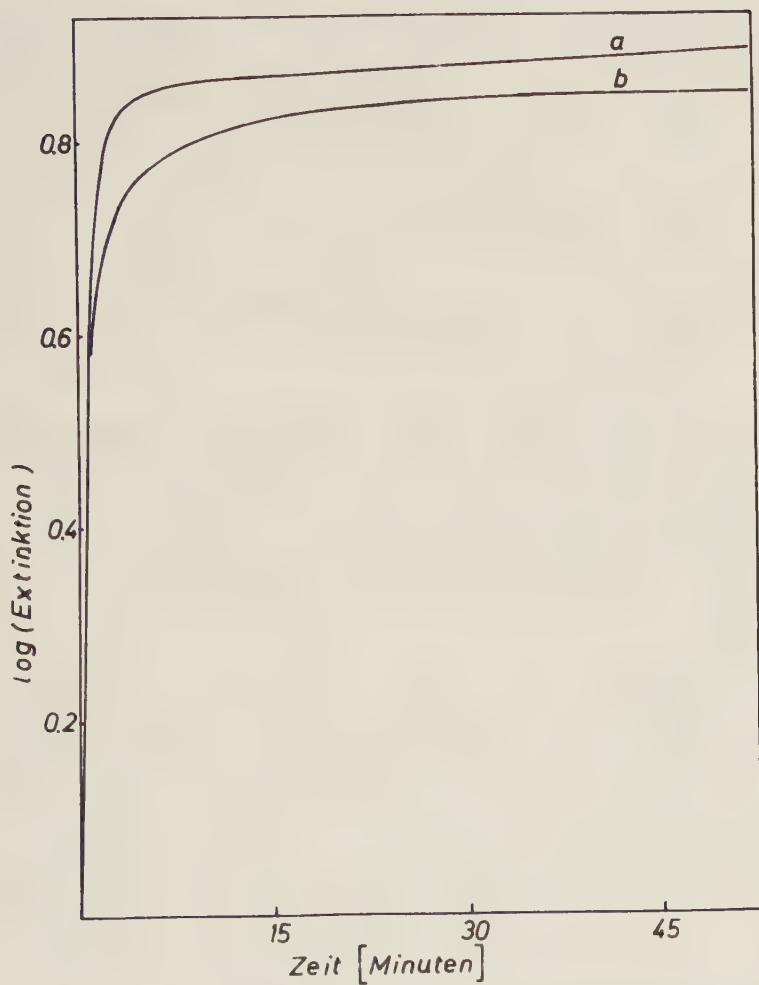


Abb. 17: Zeitabhängigkeit der Freigabe von Tetracyclpyridiniumchlorid in HCl-Lösung
 a: 1×10^{-1} N HCl b: 1×10^{-2} N HCl
 25 mg Fällungsprodukt in 150 ml Lösung; Temp. $20,1 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$

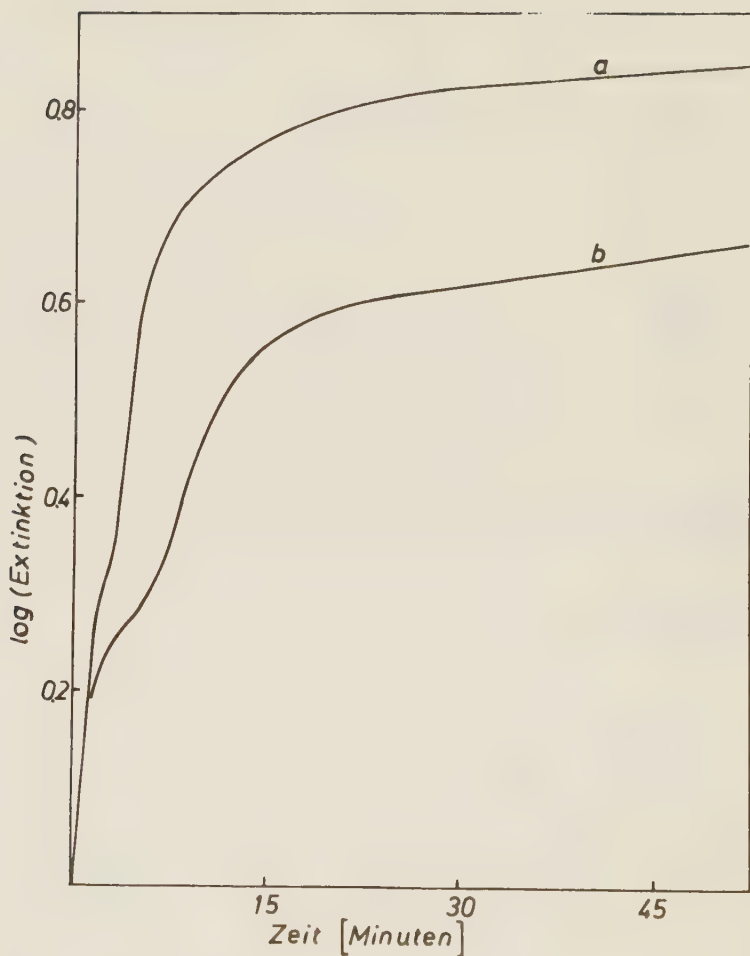


Abb. 18: Zeitabhängigkeit der Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid in KCl-Lösung
 $1 \times 10^{-1} \text{ M}$

a: Fällungsprodukt mit Tylose C 30 b: Fällungsprodukt mit Tylose C 1000

Bei niedrigen Elektrolytkonzentrationen wird neben dem schnell abgegebenen hydrophob Gebundenen nur sehr wenig durch den langsamen Prozeß des Ionenaustausches freigesetzt, es resultiert insgesamt eine kurze Halbwertszeit. Die zunächst großen Halbwertszeiten bei steigender Elektrolytkonzentration machen deutlich, daß der Ionenaustausch an der Gesamtabgabe stärker beteiligt ist. Schließlich erkennt man dessen kinetisches Verhalten beim Übergang zu noch höheren Salzkonzentrationen dadurch, daß die Halbwertszeiten wieder stark abnehmen. Abb. 18 zeigt den zeitlichen Verlauf der Arzneistofffreisetzung bei mittleren Elektrolytkonzentrationen. Die Überlagerung der beiden beschriebenen Desorptionsmechanismen gibt sich durch die Schulter im Kurvenbild zu erkennen.

Enthält das Abgabemilieu Tensidmizellen (Cetyltrimethylammoniumchlorid, Konz. $> c_k$), erfolgt die Freisetzung ausschließlich aufgrund eines Ionenaustauschmechanismus. Dies wird zusätzlich bestätigt durch die größere Halbwertszeit in der geringer konzentrierten Lösung (Tab. 19). Eine rasche Freigabe durch Lösung der hydrophoben Bindung unterbleibt, da Mischmizellbildung zwischen Tetradecylpyridiniumchlorid und Cetyltrimethylammoniumchlorid stattfindet (Abb. 19 und Tab. 19).

Konz. des Abgabemediums [Mol/l]	1×10^{-3}	1×10^{-2}
CTA-Cl im System [Mol]	$0,15 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-3}$
Arzneistoff im System [Mol]	$52,4 \times 10^{-6}$	$51,4 \times 10^{-6}$
Abgabe %	100	100
Halbwertszeit $t_{1/2}$ [Min]	21	17

Tab. 19: Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid in Abhängigkeit von der Cetyltrimethylammoniumchloridkonzentration in der Abgabeflüssigkeit

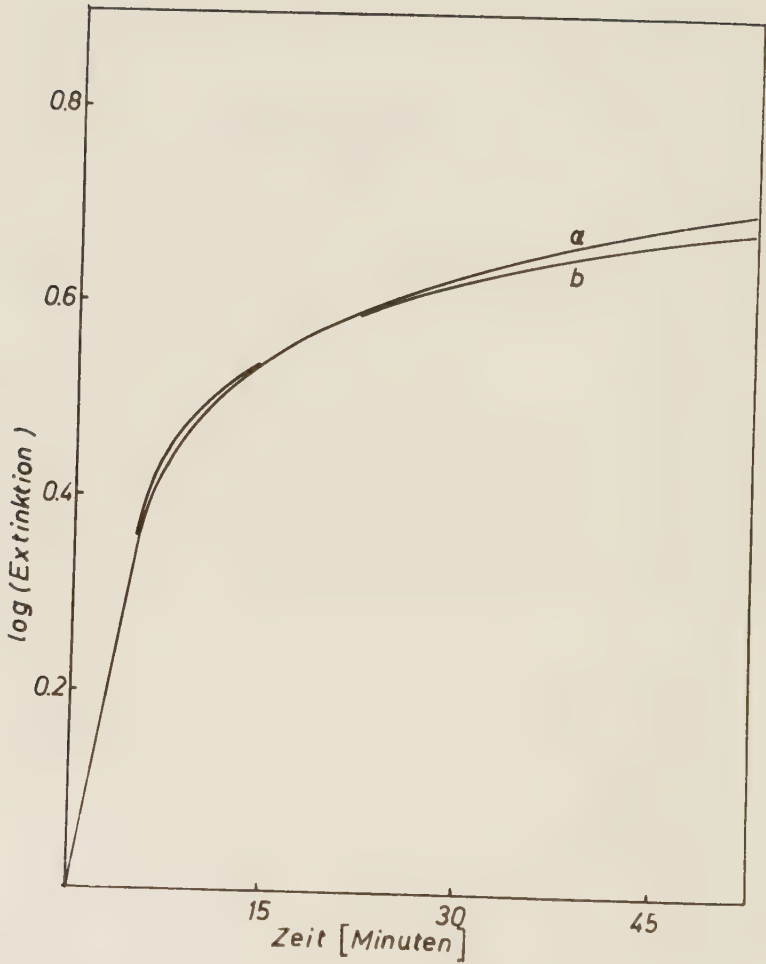


Abb. 19: Zeitabhängigkeit der Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid in Cetyltrimethylammoniumchlorid-Lösung

a: 1×10^{-2} M CTA-Cl

b: 1×10^{-3} M CTA-Cl

4. Schlußfolgerungen für die Verfügbarkeit von Arzneistoffen unter dem Gesichtspunkt der Bindung

Art und Ausmaß der Wechselwirkungen zwischen Cellulose bzw. Cellulosederivaten und Arzneisubstanzen sind vor allem durch die chemische Struktur der Makromoleküle bestimmt. Zudem sind noch Reaktionen zu erwarten, die ihre Ursache im Aggregationsvermögen der Arzneistoffe haben: So ist ein mit dem Makromolekül verknüpfter Mizellbildner zu hydrophoben Wechselwirkungen mit weiteren Tensidkationen befähigt (siehe S. 35).

Aus den Gesetzmäßigkeiten für Bindungs- und Freigabeverhalten ergeben sich Schlußfolgerungen, die für die Praxis von Bedeutung sind: Bei Einsatz von Cellulose und Cellulosederivaten in flüssigen und festen Arzneiformen ist nicht damit zu rechnen, daß die Verfügbarkeit von Arzneistoffen nennenswert beeinflußt wird. Bei Methylcellulose wäre dies allerdings noch zu überprüfen, jedoch weisen die vorliegenden Untersuchungen bereits darauf hin, daß gerade die hierbei bevorzugt auftretenden hydrophoben Bindungen unter geeigneten Bedingungen reversibel sind.

Bei der Entwicklung von Tablettenrezepturen ist davon auszugehen, daß Cellulose und Cellulosederivate trotz des Bindungsvermögens zur Erzielung eines Depot-Effektes ungeeignet sind, denn sowohl die H^+ -Konzentration des Magens als auch die Elektrolytkonzentration im Darm sind so hoch, daß eine spontane Freisetzung erfolgen muß. Damit können die Untersuchungsbefunde von E. GRAF et al. (1) über Cellulose auf die Carboxymethylcellulose erweitert werden, da zwischen beiden Substanzen bezüglich des Bindungsmechanismus kein Unterschied besteht: Beide sind als "indifferente" Trägermaterialien für Arzneistoffe zu betrachten.

Eine Depotwirkung läßt sich möglicherweise erzielen, wenn die Arzneistoffe in Fällungen, z. B. aus Carboxymethylcellulose und mehrwertigen anorganischen Kationen, eingeschlossen werden. Ein solcher Gedankengang liegt der Entwicklung einer Alginat-Retard-Tablette zugrunde (123). Ähnlich wie bei der Verwendung von Makromolekülen als Wandmaterial für Mikrokapseln wird auch hierbei der zeitliche Verlauf der Arzneistoffliberation vor allem durch Quellungs- und Diffusionsvorgänge gesteuert.

III. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Bestimmung von physikalisch-chemischen Konstanten von Cellulose und Cellulose-derivaten

1.1 Dichte der Cellulosen

In einem geeichten 50,0 ml Meßkölbchen wird im Wasserbad (Temp. = $22,5 \pm 1^{\circ}\text{C}$) die Volumensverdrängung von 5,0 g nativer bzw. mikrokristalliner Cellulose bestimmt. Als Füllflüssigkeit gelangt destilliertes Wasser zur Verwendung.

Division des Gewichtes durch das ermittelte Volumen ergibt die Dichte der Cellulosen¹⁾ (Tab. 1 Seite 3)

1.2 Spezifische Oberfläche

Vorbereitung der Meßprobe:

Zur Entfernung von Fremdgasmolekülen werden die temperaturlabilen Cellulosen im Vakuumtrockenschrank (40°C ; 60 Torr; 45 Stunden) vorgetrocknet und im Ausheizthermostaten (Firma Ströhlein, Düsseldorf) weiterbehandelt. Hier werden die Meßgläser mit den Cellulosepulvern mehrmals evakuiert und unter Druck 1 atü) mit vorgetrocknetem Stickstoff gefüllt, anschließend mit strömendem Stickstoff begast (5 Stunden).

Diese Probenvorbereitung liefert mit der Eichsubstanz die geforderten Werte im Areameter (79, 80) (Firma Ströhlein, Düsseldorf).

Auswertung:

Voraussetzung für die vereinfachte Oberflächenberechnung mit Hilfe der Ströhlein-Nomogramme (77, 79) sind kleine Probevolumina im Meßglas. Die aufgrund der ge-

1) Die Genauigkeit ist ausreichend zur Verwendung in der Ströhlein-Bestimmung

ringen Oberfläche der Cellulosepartikel benötigten großen Füllungen werden daher im Vergleichsglas mit einer Gegenfüllung inerte Glaskugeln ausgeglichen (77, 78, 80). Ein Fehler durch Eigensorption der Glaskugeln kann ausgeschlossen werden (124).

Unter dieser Voraussetzung ist anstelle der Auswertung über die BET-Beziehung nach der Vereinfachung von R. HAUL und G. DÜMBGEN (77, 78) eine Berechnung des Gleichgewichtsdruckes vorzunehmen, welche die durch das große Füllvolumen veränderten Apparatkonstanten (79, 80) berücksichtigt.

1.3 Dissoziationskonstanten von Cellulose und Carboxymethylcellulose

0,5 g Carboxymethylcellulose werden in 100 ml stickstoffbegaster 0,05 M KCl-Lösung gelöst. Nach Parke-Davis (88, 89) werden 1,0 ml 1N NaOH in 20,0 ml stickstoffbegaster KCl-Lösung (Blindversuch) bzw. in 20,0 ml obiger Carboxymethylcellulose-KCl-Lösung (Hauptversuch) mit allmählich fallenden Mengen 1N HCl (200-50 μ l aus einer geeichten Mikrospritze) versetzt und der pH-Wert nach Umschütteln gemessen. Reaktionsgefäße sind tubenförmige Gläser (45 ml) mit Schliffstopfen.

Wegen der geringen Anzahl an Carboxylgruppen der Cellulosen wird jeweils 2 g Pulver in einen dem Blindversuch entsprechenden Lösungsansatz eingewogen, sonst aber nach gleicher Methode verfahren.

Aufgrund der Versuchsanordnung liegt im pH-Bereich der pK_s -Werte eine Ionenstärke von $\mu = 0,1$ vor. Durch Auftragen von pH gegen ml zugesetzter Säure resultieren zwei Titrationskurven (Abb. 1 und 2, S. 9, 10). Aus der Differenz der jeweils verbrauchten Volumina ergeben sich Punkt für Punkt die experimentellen Differenzkurven. Der pH-Wert an deren Wendepunkt gibt entsprechend der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung den pK_s -Wert für die einzelnen untersuchten Makromoleküle an:

Carboxymethylcellulose 3,6

mikrokristalline und native Cellulose 3,8

2. Reaktionspartner

2.1 Ermittlung der Mizellbildungskonzentration

2.1.1 Messung der Oberflächenspannung

Meßgerät: Interfacialtensiometer nach LECOMTE DU NOÛY K 8600 der Firma KRÜSS Hamburg

Meßtemperatur: 20°C

Messung: Die Messungen erfolgen im Abstand von 3 Minuten; Platinring des Tensiometers vor jeder Bestimmung frisch ausglühen; mindestens 3 Werte müssen bei einem Meßpunkt konstant sein.

Auswertung: Die Oberflächenspannung wird gegen den log der Arzneistoffkonzentration aufgetragen. Der Knick der Geraden zeigt die Mizellbildungskonzentration an (Abb. 20).

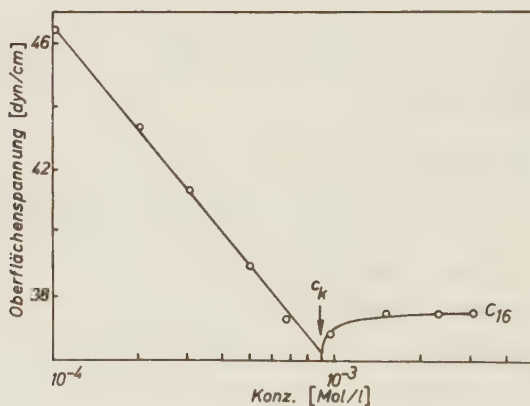


Abb. 20: Oberflächenspannung von Alkylpyridiniumchloriden in Abhängigkeit von der Konzentration der wäßrigen Lösung

2.1.2 Bestimmung der Äquivalentleitfähigkeit

Meßgerät: Leitfähigkeitsmeßgerät LBR der WTW, Weilheim

Meßzelle: LTA der WTW, Weilheim, $f = 0,616$

Methode: Herstellung einer Verdünnungsreihe des Arzneistoffes mit "Leitfähigkeitswasser" (Bidestillation, Quarzapparatur Jena), Leitwert $1,5 \times 10^{-6} \Omega^{-1}$;

Messung unter Stickstoffbegasung bei 20°C .

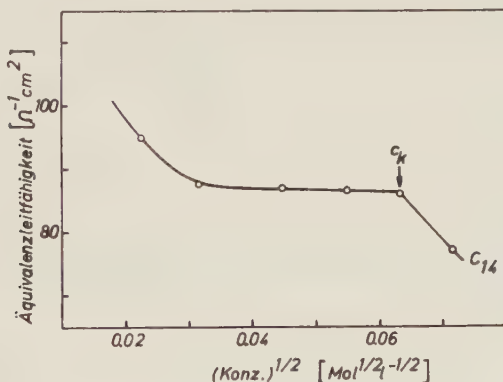


Abb. 21: Äquivalentleitfähigkeit von Alkylpyridiniumchloridlösungen in Abhängigkeit von der Konzentration der wässrigen Lösung

Auswertung: Berechnung der Äquivalentleitfähigkeit Λ erfolgt aus der spezifischen Leitfähigkeit κ

$$\kappa = \text{Meßwert} \times \text{Zellkonstante} \quad [\Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}]$$

$$\Lambda = \frac{1000 \times \kappa}{c} \quad [\Omega^{-1} \text{ cm}^2] \quad c = \text{Konzentration} [\text{Mol/l}]$$

Auftragen der Äquivalentleitfähigkeit gegen die Wurzel aus der Konzentration (Abb. 21, Tab. 20).

Tetradecyl- pyridinium- chlorid Konz. [mMol/l]	Meßwert [s]	Spez. Leit- fähigkeit [$\Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$]	Äquivalent- leitfähigkeit [$\Omega^{-1} \text{ cm}^2$]	c [Mol/l]
0,1	$1,8 \times 10^{-5}$	$1,10 \times 10^{-5}$	110,88	$1,00 \times 10^{-2}$
0,5	$7,05 \times 10^{-5}$	$4,35 \times 10^{-5}$	87,0	$2,24 \times 10^{-2}$
1	$1,26 \times 10^{-4}$	$7,78 \times 10^{-4}$	77,8	$3,16 \times 10^{-2}$
2	$2,47 \times 10^{-4}$	$1,53 \times 10^{-4}$	77,3	$4,47 \times 10^{-2}$
3	$3,68 \times 10^{-4}$	$2,27 \times 10^{-4}$	75,6	$5,47 \times 10^{-2}$
4	$4,73 \times 10^{-4}$	$2,82 \times 10^{-4}$	73,0	$6,32 \times 10^{-2}$
5	$5,6 \times 10^{-4}$	$3,46 \times 10^{-4}$	69,0	$7,14 \times 10^{-2}$
6	$6,3 \times 10^{-4}$	$3,89 \times 10^{-4}$	65,0	$7,74 \times 10^{-2}$
8	$7,33 \times 10^{-4}$	$4,52 \times 10^{-4}$	56,5	$8,95 \times 10^{-2}$
10	$8,35 \times 10^{-4}$	$5,15 \times 10^{-4}$	51,4	10×10^{-2}

Tab. 20: Messung der Äquivalentleitfähigkeit einer Tensidlösung in Abhängigkeit von der Konzentration

Tensid: Tetradecylpyridiniumchlorid

Leitfähigkeit des Wassers: $1,23 \times 10^{-6} \Omega^{-1}$; Temp. = 22°C

2.1.3 Farbstoffadsorption

Verdünnungsreihen der kationischen Tenside werden jeweils mit $60 \mu\text{Mol/l}$ Eosin (Tetrabromfluorescein-Natrium) versetzt. Im Bereich der Mizellbildungskonzentration tritt eine gelbgrüne Fluoreszenz auf, die sich bei höheren Konzentrationen an kationischem Arzneistoff noch vertieft (129).

Bestimmungen der kritischen Mizellbildungskonzentrationen der Tenside in wäßriger Lösung und auch in Gegenwart von Methylcellulose verschiedener Konzentration nach den drei genannten Methoden zeigen übereinstimmende Ergebnisse.

2.2 Quantitative Bestimmungen

2.2.1 UV-spektralphotometrische Messungen

Methode: UV-spektralphotometrische Messung der Extinktion ($E = \lg I_0/I$) in den Absorptionsmaxima der Arzneistoffspektren.

Meßgerät: Spektralphotometer PMQ II (Firma C. ZEISS, Oberkochen). Quarzküvetten, Schichtdicke: 0,1; 0,5; 1; 2; 5 cm

Die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren der Arzneistofflösungen erfolgt mit dem registrierenden Spektralphotometer DK 2A (Firma BECKMAN INSTRUMENTS GMBH, München). Quarzküvetten; Schichtdicke 0,5 und 1 cm.

2.2.2 Titration der Tensidkationen mit Natriumlaurylsulfat

Titration nach E. D. CARKHUFF und W. M. BOYD (125) in einer Modifikation (126).

Meßlösungen: Konzentrationsbereich 1×10^{-4} bis 5×10^{-2} Mol/l

Arzneistoff	$\lambda_{\max}$ [nm]	Molarer Extinktionskoeff. [cm ² Millimol ⁻¹]
Alkylpyridiniumchloride	259	4500
Tyramin x HCl	275	1550
Bis-nor-ephedrin x HCl	256	1460
Pholedrin x H ₂ SO ₄	275	1350
(-)-Ephedrin x HCl	256,5	1940
Phentermin x HCl	257	1800
Phenyläthylamin x HCl	256	2090
Codein x HCl	284	1650 x 10 ³
8-Hydroxychinolinsulfat	318	340 000
Amitryptilin x HCl	240	14600 x 10 ³
Chlorpromazin x HCl	307	413 000

Tab. 21: Maxima und molare Extinktionskoeffizienten der in die Untersuchungen
einbezogenen Substanzen

3. Methoden der Sorptionsbestimmung

3.1 Gleichgewichtsdialyse mit Methylcellulose und Carboxymethylcellulose

Dialysezellen: Glas, zylinderförmig, zweiteilig, etwa 18 ml Rauminhalt pro Zelhälfte (= Kammer) (127).

Dialysiermembran: Cellophan (Visking Seamless Cellulose Tubing, Visking Department, UNION CARBIDE INTERNATIONAL COMPANY, New York). Die Membranen wurden vor der Verwendung zur Entfernung des in ihnen enthaltenen Glycerins etwa 12 Stunden gewässert.

In regelmäßig durchgeführten Kontrollversuchen wurde sicher gestellt, daß die Dialyseschläuche undurchlässig für die Makromoleküle sind¹⁾ und außerdem praktisch keinen Wirkstoff absorbieren.

Durchführung: Nach Beschickung der Kammern mit je 15 ml Hilfsstoff-Arzneistoff-Gemisch wird auf einer rotierenden Trommel (127) bis zur Gleichgewichtseinstellung dialysiert (je nach Arzneistoff 1 - 20 Tage); anschließend spektral-photometrische Bestimmung des Wirkstoffgehaltes (s. S. 65) der Lösungen in der hilfsstofffreien Kammer²⁾. Jeder Versuch wurde mindestens zweimal durchgeführt.

3.1.1 Ausgleichszeitbestimmungen

Die Einstellung des Gleichgewichtes ist nicht wesentlich von der Molekülgröße, sondern vielmehr von der Größe und Beständigkeit der Mizellen abhängig (Tab. 21).

Besonders auffällig wird dieser Effekt bei einem Vergleich von Tetradecylpyridiniumchlorid und -nitrat. Für das Chlorid beträgt die Ausgleichszeit 24 Stunden, während beim Nitrat der Ausgleich nach 28 Tagen noch nicht ganz erreicht ist. Dabei ist es

1) Nachweis von Methylcellulose mit Anthron-Schwefelsäure

2) Die makromolekulare Substanz beeinträchtigt die Messung

gleichgültig, ob Methylcellulose in einer Konzentration von 0,5 % oder 1 % vorliegt. Andererseits scheint der Vorgang der Bindung für die Zeit eine Rolle zu spielen, denn der Ausgleich ist nach 28 Tagen gleich weit vorangeschritten, unabhängig davon, ob man die Lösung sofort nach Herstellung der Dialyse unterwirft, oder ob man das Tensid-Methylcellulose-Gemisch erst 10 Tage für sich reagieren läßt (Abb. 22).

Die Mizellbildung ist bei Tetradecylpyridiniumnitrat so ausgeprägt, daß die Lösungen bis zu Verdünnungen wenig über der Mizellbildungskonzentration ein opaleszierendes Aussehen haben.

Ein Zusatz von NaNO_3 hat zur Folge, daß die Mizellen sich weiter vergrößern. Die Opaleszens ist in noch geringeren Konzentrationen wahrnehmbar und die Wanderung weiter verlangsamt. In einem Probeansatz, der Tetradecylpyridiniumnitrat $5 \times 10^{-3} \text{ M}$ NaNO_3 $5 \times 10^{-2} \text{ M}$ auf der einen und NaNO_3 $5 \times 10^{-2} \text{ M}$ auf der anderen Zellseite enthält, kann nach 5 Tagen erst eine Arzneistoffabnahme von ca. 10 % festgestellt werden.

Kettenlänge	Ausgleichszeit (Tage) für Konz.					[Mol/l]
	1×10^{-1}	5×10^{-2}	1×10^{-2}	5×10^{-3}	1×10^{-3}	5×10^{-4}
C_{10}	4 (+)	2 (-)	2 (-)		1 (-)	
C_{12}		12 (+)	5 (+)	2 (-)	1 (-)	
C_{14}			> 15 (+)	8 (+)	3 (+)	2 (-)

Tab. 22: Dauer der Einstellung des Dialysegleichgewichtes (Tage) für Alkylpyridiniumchloride über und unter der Mizellbildungskonzentration

(+): Konz. $> c_k$

(-): Konz. $< c_k$

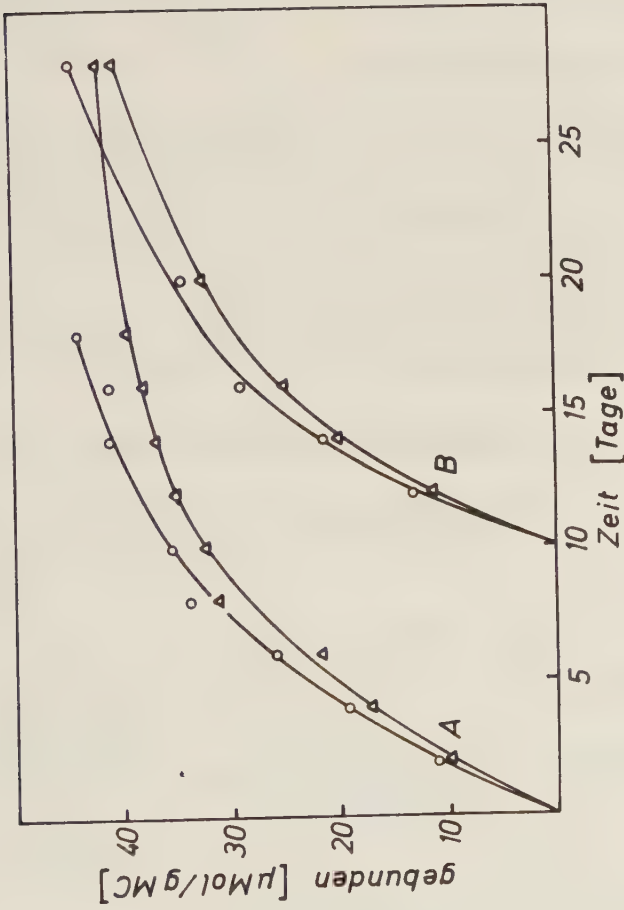


Abb. 22: Zeitabhängigkeit der Bindung C_{14} - NO_3 /MC
 C_{14} - NO_3 5×10^{-3} Mol/l + MC 0,5 —○— C_{14} - NO_3 5×10^{-3} Mol/l + MC 1 %

A: Ansatz 12 Stunden nach Herstellung der Lösung B: Ansatz 10 Tage später

3.1.2 Dialyse in Gegenwart von Methylcellulose

Methylcellulose wechselnder Konzentration

Lösungen der Reaktionspartner:

Methylcellulose: 8 - 10 Konzentrationsstufen im Bereich von 0,05 bis 1 %

Arzneistoff: Decylpyridiniumchlorid $1 \times 10^{-3} \text{ M}$, $2 \times 10^{-3} \text{ M}$
 Dodecylpyridiniumchlorid $1 \times 10^{-3} \text{ M}$
 Tetradecylpyridiniumchlorid $1 \times 10^{-3} \text{ M}$
 Hexadecylpyridiniumchlorid $0,8 \times 10^{-3}$, $1 \times 10^{-3} \text{ M}$

Lösungsmittel: destilliertes Wasser

Auswertung: Aus den Meßergebnissen Berechnung der Quotienten

$$\frac{\text{Gesamtmenge an Arzneistoff}}{\text{nicht gebundener Anteil}}$$

Isothermen

Lösungen der Reaktionspartner

Arzneistoff		Konz. [Mol/l]	Methylcellulose %
Alkylpyridiniumchloride	C ₁₀	1×10^{-2} bis 9×10^{-2}	1 %
	C ₁₂	3×10^{-3} bis 1×10^{-2}	
	C ₁₄	5×10^{-4} bis 2×10^{-2}	
	C ₁₆	4×10^{-4} bis 3×10^{-3}	
		2×10^{-4} bis 1×10^{-2}	
8-Hydroxychin,		2×10^{-4} bis 1×10^{-2}	0,5 %, 1 %
Chlorpromazin		2×10^{-4} bis 1×10^{-2}	
Phenylalkylamine			
Tyramin		2×10^{-4} bis 1×10^{-2}	
Bis-nor-ephedrin		4×10^{-4} bis 1×10^{-2}	
Pholedrin		6×10^{-4} bis 1×10^{-2}	
Ephedrin		2×10^{-4} bis 1×10^{-2}	
Phentermin		6×10^{-4} bis 1×10^{-2}	0,5 %, 1 %
Phenyläthylamin		2×10^{-4} bis 1×10^{-2}	

Lösungsmittel: destilliertes Wasser

Meßtemperatur ¹⁾

$3 \pm 2^{\circ}\text{C}$; $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$; $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Auswertung: Bei Gleichverteilung des ungebundenen Arzneistoffes im gesamten Dialysesystem läßt sich aus der gemessenen Arzneistoffrestkonzentration der an den Hilfsstoff gebundene Anteil berechnen. Isothermen-Auftragung:

gebunden Mol/g Hilfsstoff gegen Restkonzentration

Isothermen und Temperaturabhängigkeit geben Hinweise auf den Bindungsmechanismus und gestatten das Bindungsausmaß verschiedener Arzneistoffe zu vergleichen (s. S. 29).

3.1.3 Dialyse in Gegenwart von Carboxymethylcellulose

Lösungen der Reaktionspartner

Carboxymethylcellulose 0,5 %

Arzneistoffe

Codein x HCl $1 \times 10^{-4}\text{M}$ bis $1 \times 10^{-2}\text{M}$

Phenylalkylamine

8-Hydroxychin. s. 3.1.2.2.

Chlorpromazin

(Ausbildung von unlöslichen Komplexen bei Konz. $1 \times 10^{-3}\text{M}$)

Lösungsmittel: destilliertes Wasser

Meßtemperatur: $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$

Auswertung. Berechnung von Sorptionsisothermen unter Berücksichtigung einer Ungleichverteilung des ungebundenen Arzneistoffes in beiden Dialysekompartimenten aufgrund des DONNAN-Effektes (48, 128).

1) Für Messungen bei 20°C und 3°C stehen entsprechend temperierte Räume zur Verfügung.

Für Messungen bei 37°C wurde die rotierende Trommel in einen Trockenschrank gestellt und die Temperatur über einen Schiebewiderstand geregelt.

Die Beurteilung der Wechselwirkung erfolgt durch Vergleich der Arzneistoffkurven mit dem Kurvenbild eines Stoffes der nur DONNAN-Verteilung zeigt.

3.2 Sorptionsuntersuchungen mit Cellulose

Flottenverhältnis: 5,0 g mikrokristalline bzw. native Cellulose in 50 ml Lösung.

Lösungen: 8 Konzentrationsstufen im Bereich

Dodecylpyridiniumchlorid	1 - 50 mMol/l
Tetradecylpyridiniumchlorid	0,5 - 10 mMol/l
Hexadecylpyridiniumchlorid	0,2 - 5 mMol/l

Lösungsmittel: destilliertes Wasser

Meßtemperatur: 20°C

Durchführung: Versuchsansatz in Weithalssteilbrustflaschen mit Glasstopfen (100 ml Inhalt) kräftig umschütteln¹⁾, 15 Min. zentrifugieren (Tischzentrifuge Junior I).

Bestimmung der Restkonzentration aus einem aliquoten Teil der überstehenden, klaren Flüssigkeit durch 2-Phasen-Titration mit Natriumlaurylsulfat.

Auswertung: Aus der Konzentration der Restflüssigkeit kann die sorbierte Menge errechnet werden. Isothermen-Auftragung: Gebunden Mol/g Cellulose gegen Restkonzentration.

1) Zeitabhängigkeit der Sorption wurde für alle Ansätze überprüft. Messungen nach 2, 5 bzw. 14 Tagen ergaben keine anderen Werte.

3.2.1 Abhängigkeit von Milieubedingungen

3.2.1.1 Temperatureinfluß

Flottenverhältnis: 5,0 g Cellulose in 50 ml Tetradecylpyridiniumchloridlösung gleicher Konzentrationsschritte wie in 3.2.

Versuchstemperatur: 37°C; 50°C

Durchführung: Versuchsansatz unter gelegentlichem Umschütteln 24 Stunden in Wärmekammer mit der Versuchstemperatur.

Bestimmung der Restkonzentration und Auswertung wie in 3.2.

3.2.1.2 Elektrolytzusatz

Flottenverhältnis: 5,0 g Cellulose in 50 ml Lösung

Lösung: Tetradecylpyridiniumchloridkonz. 6 und 8 mMol/l

Elektrolytkonz. (NaCl, NaNO₃, LiCl, CaCl₂) 0,1 Mol/l

Lösungsmittel: destilliertes Wasser

Durchführung und Auswertung s. 3.2.

3.2.1.3 Einfluß hydrotroper Substanzen

Flottenverhältnis: s. 3.2.1.2.

Lösung: Tetradecylpyridiniumchloridkonz. s. 3.2.1.2

Harnstoffkonzentration: 0,1 und 0,2 Mol/l

Lösungsmittel: destilliertes Wasser

Durchführung und Auswertung s. 3.2

3.2.1.4 Sorption aus organischem Lösungsmittel

Lösungsmittel: Chloroform

Ansatz und Auswertung des Versuches wie 3.2

3.2.2 Bestimmung der Chloridgegenionen

Konduktometrische Titration:

Meßlösungen: Tetracyclpyridiniumchlorid 5×10^{-3} bis 8×10^{-3} Mol/l

Meßgeräte: Leitfähigkeitsmeßgerät und Meßzelle

L 21/ACP, Firma P'ISL, München

Titrant: 1×10^{-2} M Silberacetat-Lösung, wäßrig

Versuchsbeschreibung: Zu einem aliquoten Teil der Meßlösung (5-10 ml) wird nach Ergänzung auf 30 ml (Aqua dest.) Silberacetat-Lösung in kleinen Anteilen unter Rühren zugesetzt und die Leitfähigkeitswerte notiert. Die Titration ist beendet, wenn nach Erreichen eines Minimums der Anstieg der Leitfähigkeit wieder linear verläuft (Überschreiten des Äquivalenzpunktes; Abb. 23).

3.2.3 Messung der H^+ -Konzentration

Meßlösungen:

Cellulose-Wasser-Suspension

Tetracyclpyridiniumchloridlösungen

Restflüssigkeit nach Sorption

aus den Versuchsansätzen 3.2.

Durchführung: Die pH-Messungen erfolgen am pH-Meter E 300 B, Firma METROHM AG, Herisau mit Glaselektrode METROHM EA 121 auf 0,01 pH-Einheiten genau.

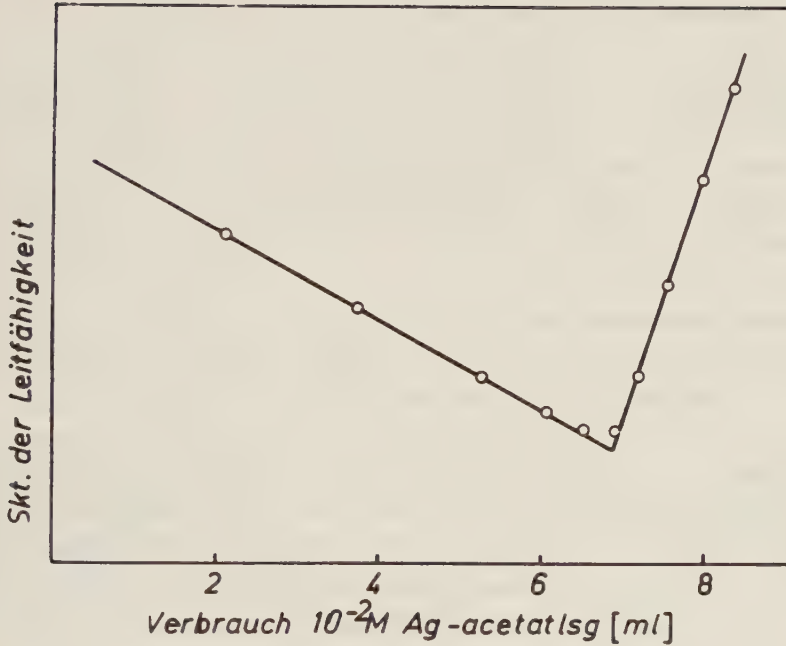


Abb. 23: Konduktometrische Chloridbestimmung

System: 5,0 g Cellulose in 50 ml Tetradecylpyridiniumchloridlösung 8 mMol/l;

pH = 3,4;

Aliquoter Teil der Flüssigkeit: 10 ml; Äquivalenzpunkt: 6,95 ml

Titrant: $1 \times 10^{-2} \text{ M Ag-acetat}$; Cl^- -Restkonzentration 7,06 mMol/l

4. Fällungsprodukte

4.1 Herstellung von Fällungsprodukten

Reaktionslösungen:

Carboxymethylcellulose

9,7 g Tylose C30 in 400 ml Wasser

9,7 g Tylose C100 in 400 ml Wasser

Arzneistoff

Amitryptilin $1 \times 10^{-1} \text{M}$ 400 ml

Tetradecylpyridiniumchlorid $1 \times 10^{-1} \text{M}$ 400 ml

Geräte: 1 l Becherglas mit Rührmagnet und elektrischem Rührer

Beschreibung: 9,7 g Carboxymethylcellulose in 400 ml Wasser, 12 Stunden vorgequollen, werden mit einem Magnetrührer bei hoher Geschwindigkeit gerührt und 400 ml Arzneistofflösung ($1 \times 10^{-1} \text{M}$) mit gleichmäßiger Einlaufgeschwindigkeit eingebracht. 5 Minuten weiterrühren. Die Flocken setzen sich bei Ausschalten des Rührers rasch ab, werden aber noch 2 Stunden in der Flüssigkeit belassen.

4.2 Einfluß von Eigenschaften und Konzentration der Reaktionspartner auf die Fällung

Mengenverhältnis von Arzneistoff und Makromolekül im Ansatz:

Tetradecylpyridiniumchlorid $0,5 \times 10^{-1} \text{M}$ in 400 ml

Carboxymethylcellulose (Tylose C30) 9,7 g in 400 ml

Carboxymethylcellulose (Tylose C1000) 9,7 g in 400 ml

Ausführung der Fällung s. 4.1

Ergebnis: Flocken setzen sich ab, die überstehende Flüssigkeit bleibt jedoch milchig trüb, läßt sich nicht filtrieren und klärt sich auch nach längerem Stehen (8 Tage) nicht.

Bewertung: Solange der Arzneistoff (als fällendes Agens) nicht im Überschuß zugegeben wird, erhält man keine gut isolierbaren Fällungsprodukte

(Val Carboxymethylcellulose = 0,7 Mol Glukose-Einheit)

Fällungsprodukte bei verschiedenem Polymerisationsgrad des Makromoleküls:

Versuchsansatz s. 4.1 und 4.2.

Bewertung: Der Polymerisationsgrad hat unter Voraussetzung gleichen Substitutionsgrades keinen Einfluß auf die Bindungskapazität (Tab. 11 und 12).

Fällungseigenschaften homologer Alkylpyridiniumchloride.

Reaktionslösungen:

9,7 g Carboxymethylcellulose (Tylose C30) in 400 ml

Decylpyridiniumchlorid $1 \times 10^{-1} \text{ M}$ in 400 ml Wasser

Dodecylpyridiniumchlorid $1 \times 10^{-1} \text{ M}$ in 400 ml Wasser

Ausführung s. 4.1

Bewertung: Die Fällungsprodukte sind sehr schlecht filtrierbar und nach der Gefrier-trocknung nicht pulverisierbar.

4.3 Analytische Untersuchungen zur Komplexbildung

Fällungsprodukte:

Arzneistoffgehaltsermittlung in den lyophilisierten Präparaten durch C-H-N-Analyse.

Cl^- -Bestimmung mit konduktometrischer Titration (3.2.2)

Probenvorbereitung: 42,1 mg pulverisiertes Fällungsprodukt (Korngröße 150-300 m) in Titrationsgefäß mit 30 ml Wasser versetzen, nach 3.2.2 titrieren.

Verbrauch 1,95 ml 1×10^{-2} M Silberacetat-Lösung für 42,1 mg Fällungsprodukt mit Tylose C30. Die Fällungsprodukte mit Amitryptilin sind chloridfrei.

Restflüssigkeit:

Bestimmung des Restarzneistoffes nach 2.2.1 und 2.2.2.

Die Ergebnisse sind in Tab. 12 (s. S. 35) zusammengefaßt.

4.4 Normierung der Fällungsprodukte

Fällungsprodukte werden über ein gehärtetes Papierfilter abgenutscht, rasch nachgewaschen und lyophilisiert. Anschließend werden sie im Mörser zerstoßen, mit einem Handmixer zerschlagen und durch Sieben nach Korngrößen normiert.

Geräte: Gefriertrockenanlage Typ L 2 der Firma W k f, Bensheim/Bergstraße;

Vorfrierzeit = 4 Stunden; Trockenzeit = 20 Stunden; Heiztemperatur = 25°C .

5. Versuchsanordnung für die Arzneistoffliberation

Die nach 4.4 normierten Granulate aus den Fällungspräparaten werden in einem doppelwandigen Temperiergefäß (Temp. = $20 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$) mit 150 ml Abgabeflüssigkeit zusammengebracht. Das Gefäß hat einen Schliffstopfen mit zwei Glasröhrchen (Durchmesser 0,2 mm) deren eines am unteren Ende mit einer Glasfritte (Porengröße 90μ) versehen ist und weit in die Liberationsflüssigkeit hineinreicht. Die oberen Öffnungen führen über Silikonschläuche (Durchmesser 0,15 mm) zu einer Schlauchpumpe (Firma DEUSTER-Gerätebau, München), weiter zu einer Quarzküvette (Schichtdicke 0,5 cm) und zurück an das Reaktionsgefäß. Gleichmäßige Durchmischung wird durch einen Magnetrührer gewährleistet, dessen Geschwindigkeit (150 Umdrehungen/Minute) während aller Liberationsversuche konstant gehalten wird. Die Extinktionsänderung des Abgabemilieus wird im Durchlauf am Spektralphotometer PMQ II (Firma C. ZEISS, Oberkochen) gemessen und über einen angeschlossenen Schreiber (Firma EPPENDORF, Hamburg-Wellingsbüttel) logarithmisch in Abhängigkeit von der Zeit registriert (Papiervorschub 1 cm/5 Minuten). Nach beendeter Freisetzung wird die Extinktion am PMQ II mit Hundert-Punkt-Automatik überprüft und der pH-Wert gemessen.

Als Vergleich dient die wäßrige Liberationslösung in einer zweiten Küvette.

Abgabeflüssigkeiten:

KCl-Lösung Konz. -Bereich 1×10^{-3} bis 2 M

NaCl-Lösung 5×10^{-2} M

Acetat-Puffer pH 3,6 1×10^{-1} M, 1 M

HCl Konz. -Bereich 1×10^{-3} bis 1×10^{-1} M

Cetyltrimethylammoniumchloridlsg. 1×10^{-3} M, 1×10^{-2} M

6. Berechnung des Dissoziationsgleichgewichtes von Carboxymethylcellulose bei veränderter H^+ -Konzentration der Abgabeflüssigkeit

Mit der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung läßt sich der Anteil undissoziierter Carboxylgruppen der Carboxymethylcellulose bei den unterschiedlichen pH-Werten der Abgabeflüssigkeit berechnen:

$$pH = pK_s + \log \frac{\alpha}{1-\alpha}$$

$$\alpha = (10^{pH - pK_s} + 1)^{-1}$$

pH-Wert	Diss. grad α	COOH %	COO ⁻ %
1,4	~ 0	100	0
2,2	0,04	96	4
3,2	0,3	70	30
3,6	0,5	50	50

Es stehen insgesamt 100 % Tetradecylpyridiniumkationen im Abgabesystem zur Verfügung. Davon sind 35 % hydrophob gebunden und 65 % über ionische Bindung mit Carboxylgruppen verknüpft (s. S. 49). Diese 65 % entsprechen der Gesamtmenge aller Carboxylgruppen, die sich bei den verschiedenen pH-Werte folgendermaßen in undissoziierten und dissoziierten Anteil gliedern:

pH-Wert	COOH Anteil	COO ⁻ Anteil
1,4	65	0
2,2	61	4
3,2	44	21
3,6	32,5	32,5

Da anfangs alle Carboxylgruppen mit Tetradecylpyridiniumkationen besetzt waren, muß die dem undissoziierten Anteil entsprechende Menge Arzneistoffkation durch Austausch gegen H^+ -Ionen freigesetzt worden sein.

Tatsächlich ergibt die Addition des undissoziierten Anteils (entspricht dem durch

Austausch freigesetzten) und des hydrophob Gebundenen (35 %) den Wert der Gesamtabgabe:

pH-Wert	hydrophob geb.	Austausch (berechnet)	Gesamtab.	Restsalz
1,4	35	65	100	---
2,2	35	61	95	5
3,2	35	44	76	25

7. Flammenphotometrische Bestimmung von Na^+ -Ionen und Berechnung der theoretischen Donnan-Kurve

Meßgerät: Flammenphotometer (Firma EPPENDORF, Hamburg-Wellingsbüttel), Propan-
gas, 200 mm WS, 5 atü Betriebsdruck.

Versuchsbeschreibung:

Erstellung einer Eichkurve mit NaCl-Lösungen (8 Konzentrationsstufen im Bereich 1
bis 2 mMol/l) (Abb. 24).

Messung der in den Bereich der Eichkurve verdünnten Untersuchungslösungen (Car-
boxymethylcelluloselösung 0,05 %, 0,01 %, 0,005 %; Dialyseansatz NaCl $2 \times 10^{-4} \text{M}$
bis $4 \times 10^{-3} \text{M}$ gegen Carboxymethylcellulose 0,01 %, bzw. 0,05 %).

Zusätzlich werden im Dialyseansatz auf der hilfsstofffreien Seite Cl^- -Bestimmungen
durchgeführt (s. 3.2.2).

Berechnung der theoretischen Donnan-Kurve:

Im Donnan-Gleichgewicht sind die Ionen folgendermaßen in den beiden Kammern der
Dialysierzelle verteilt:

C_H	C_F
$\text{Na}^+ : c_1 + c_x$	$\text{Na}^+ : c_2 - c_x$
$\text{CMC}^- : c_1$	
$\text{Cl}^- : c_x$	$\text{Cl}^- : c_2 - c_x$

Aus den Gleichgewichtsbedingungen läßt sich die Menge an Na^+ -Ionen berechnen, die
in die hilfsstoffhaltige Kammer übergehen muß:

$$(c_2 - c_x)^2 = (c_1 + c_x)c_x$$

gewanderte Menge $c_x = \frac{c_2}{c_1 + 2c_2}$

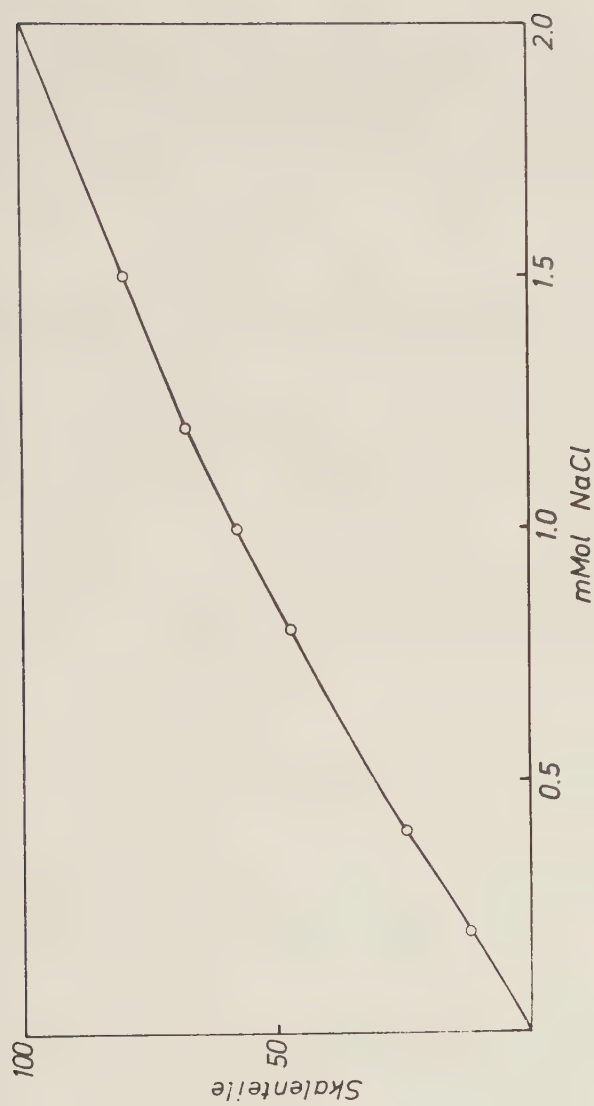


Abb. 24: flammenphotometrische Na^+ -Bestimmung, Eichkurve

Auswertung:

Tab. 23 läßt erkennen, daß die experimentell bestimmten Na^+ - und Cl^- -Werte in der hilfsstofffreien Kammer übereinstimmen und außerdem dem theoretisch berechneten Wert ($c_2 - c_x$) entsprechen. Weiterhin kann aus der Na^+ -Bestimmung der Carboxymethylcelluloselösungen ein Substitutionsgrad von 0,7 und ein Aktivitätskoeffizient von 0,566 ermittelt werden.

$c_2 / \mu\text{Mol/l}$	$\text{Cl}^-_{\text{exp}} / \mu\text{Mol/l}$	$\text{Na}^+_{\text{exp}} / \mu\text{Mol/l}$	$c_2 - c_x / \mu\text{Mol/l}$	$c_x(\text{ber.}) / \mu\text{Mol/l}$
12	21,6	18,4	11,3	0,72
18	24,7	23,3	16,5	1,52
60	49,5	48,0	47,9	12,1
120	82,5	83,2	85,5	34,5
300	180,0	177,0	184,0	116,0

Tab. 23: Verteilung von NaCl im DONNAN-Gleichgewicht

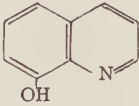
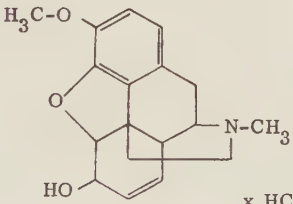
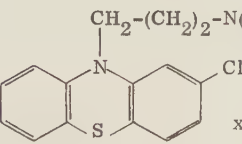
IV. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersucht die Gesetzmäßigkeiten, die dem Bindungs- und Freisetungsverhalten pharmazeutisch gebräuchlicher Cellulose und Cellulosederivate gegenüber kationischen Arzneistoffen mit unterschiedlich ausgeprägten hydrophoben Zentren zugrunde liegen.

Im einzelnen ergibt sich dabei folgendes:

1. Je nach chemischer Struktur des Makromoleküls treten unterschiedliche Reaktionsmechanismen in den Vordergrund.
2. Sorption an Methylcellulose erfolgt vorwiegend über hydrophobe Wechselwirkungen, wobei der kolloidchemische Charakter des Makromoleküls verändert werden kann. Zusätzlich treten in geringem Maße hydrophile Kräfte auf.
3. Über einen Ionenaustauschmechanismus reagieren Carboxymethylcellulose und auch Cellulosen aufgrund vorhandener Carboxylgruppen. Im Falle nativer Cellulose sind jedoch nicht alle COOH-Gruppen für große Arzneistoffmoleküle zugänglich.
4. Oberhalb der Mizellbildungskonzentration der Tenside kann eine durch deren Aggregationsvermögen bedingte Steigerung der Sorption auftreten.
5. Bei geringerer Tensidkonzentration ($\text{Konz.} < c_k$) liegt der Bindung an Cellulose eine konstante Verteilung zwischen Lösung und fester Phase zugrunde. Der Verteilungsquotient nimmt mit steigender Kettenlänge zu.
6. Abhängig von der chemischen Struktur der Arzneistoffe entstehen mit Carboxymethylcellulose lösliche oder unlösliche Reaktionsprodukte.

7. Untersuchungen über die Arzneistoffliberation bestätigen die Bindungsmechanismen. Die Freigabequote wird erhöht durch Zusatz von Elektrolyten, Wasserstoffionen und anderen kationischen Tensiden.
8. Das kinetische Verhalten wird bestimmt durch die Geschwindigkeit des Ionenaustausches, der Einstellung des Dissoziationsgleichgewichtes der Carboxylgruppen und der Freisetzung hydrophob gebundener Moleküle.
9. Unter Bedingungen, die einem physiologischen Milieu entsprechen, wird der Arzneistoff rasch und quantitativ freigesetzt.
10. Aus den dargelegten Gesetzmäßigkeiten der Wechselwirkung mit kationischen Arzneistoffen ergeben sich Richtlinien für den Einsatz von Cellulose und Cellulosederivaten als Hilfsstoffe in der Arzneiformung.

Arzneistoff	Formel	MG
Alkylpyridiniumchloride	$\left[\text{C}_5\text{H}_5\text{N}-\text{R} \right]^+ \text{Cl} \times \text{H}_2\text{O}$	
Decyl-homologe C ₁₀	R = CH ₂ -(CH ₂) ₈ -CH ₃	273, 86
Dodecyl- " C ₁₂	R = CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ -CH ₃	301, 91
Tetradecyl- " C ₁₄	R = CH ₂ -(CH ₂) ₁₂ -CH ₃	329, 97
Hexadecyl- " C ₁₆	R = CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	358, 02
8-Hydroxy- chinolinsulfat	 $\times \text{H}_2\text{SO}_4$	388, 4
Codein x HCl	 $\times \text{HCl}$	371, 87
Amitryptilin x HCl	 $\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\times \text{HCl}$	313, 87
Chlorpromazin- hydrochlorid	 $\times \text{HCl}$	355, 35

Arzneistoff	Formel	MG
Phenylalkylamine Tyramin x HCl	$\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ x HCl	173,64
(-)-Ephedrin x HCl	$\text{C}_6\text{H}_5 - \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{OH} \text{ NH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ x HCl	201,7
Bis-nor-ephedrin x HCl	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CHOH} - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ x HCl	154,2
Pholedrin x H ₂ SO ₄	$\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH} - \text{NHCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ x H₂SO₄	165,23 (Base)
Phentermin x HCl	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ x HCl	185,7
Phenyläthylamin x HCl	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ x HCl	121,18 (Base)

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. Graf, E., Graf, I., Walker, R., Werner, H., Mitt. dtsh. pharmaz. Ges. 38, 165 (1968)
2. Malý, J., Chalabala, M., Héliová, M., Pharm. Ind. 31, 236 (1969)
3. Jaminet, Fr., Hess, H., Pharmac. Acta Helvetiae 41, 39 (1966)
4. Gstirner, F., Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneiformung, Stuttgart 1972
5. Braeckman, P. et al. Pharmazie 21, 75 (1966)
6. Moës, A., J. Pharm. Belg. (1970) 409
7. Frauch, P., Schweiz. Apothek, Ztg. 106, 43, 74 (1968)
8. Schoen, N., Pampus, G., Schnoering, H., Ger. Offen. 1 917 738 (Cl. B 01 g); ref.: C.A. 74, P 4375b (1971)
9. Ryapossova, O.I., Nazarov, B.N., Farmatsija (Moskau) 19 (4), 21 (1970); ref.: C.A. 73, 80445u (1970)
10. Reveley, A., Bates, H., Brit. 1, 188111 (Cl. A 16 f); ref.: C.A. 73, 38572h (1970)
11. Hüttenrauch, R., Jacob, J., Zöbisch, B., Pharmazie 27, 416 (1972)
12. Johnson R.H. U.S. 3, 539, 380 (Cl. 117-100: A 61 k); ref.: C.A. 74, 24997j (1971)
13. Braileanu, Cl., Fica, C., Beaca, M., David, M., Farmacia 18 (6), 331 (1970)
14. Czetsch-Lindenwald, H. v. Dragoco Rept. 10, 3 (1963)
15. Brown, J.R., Dyer, A.E., Elowe, J.N., Stauffer, J.E., Walker, G.C. Can. J. Pharm. Sci. 1, 22 (1966)
16. Bennett, E.M., U.S. 2, 828, 242, Mar. 25, 1958; ref.: C.A. 52, P 11366h (1959)
17. Bittermann, W., Superstine, E., Am. J. Hosp. Pharm. 21, 319 (1964)
18. Blaug, M.S., Andrew, T.C. jr., Am. J. Hosp. Pharm. 22, 662 (1965)
19. Briner, F., Steiger-Trippi, N., Scientia Pharm. 26, 109 (1958)
20. Yoshitaka, J., Tomoaki, N., Toshio, S., Cl. 30 C 411 (1968)
ref.: C.A. 68, 81422t (1968)
21. Trandafilov, T., Minkov, E., Mikhailova, D., Pharmazie 20, 103 (1965)

22. Frank P., Köchel, F., "Die Krankenhaus-Apotheke" 4 27 (1970) Beilage
z. Dtsch. Apoth.-Ztg.
23. Elcema-Mikrofeine Cellulose, Mitt. d. Fa. Degussa, Frankfurt
24. Reier, G.E., Shangraw, R.F., J. pharm. Sci. 55, 510 (1966)
25. Kaaber, G.G., Farm. Tid. 52, 219 (1942)
26. Griffin, J.C., Huyck, C. L., J. Amer. Ass. Sci. 44, 251 (1955)
27. Awe, W., Freudenstein H.J., Dtsch. Apoth. Ztg. 97, 906 (1957)
28. Breuer, M.M., Robb, S.D., Chem. Ind. 1972, (13) 530
29. Nishida, A., Shindate, M., Kolloid Z. 243, 97 (1971)
30. Huber, H.E., Christenson, G.L., J. Pharm. Sci. 57, 164 (1968)
31. Huber, H.E., Dale, L.B., Christenson, G.L., J. Pharm. Sci. 55, 974 (1966)
32. Graham, H.D., Baker, Y.M., J. Pharm. Sci. 52, 964 (1963)
33. Miyawaki, S.M., Patel, N.K., Kostenbauder, H., J. Pharm. Sci. 48 315 (1959)
34. Nodzu, R., Torigata, H., Inokawa, S., J. Chem. Soc. Japan Pure Chem. Sect.
72, 1058 (1951) ref.: C.A.: 46 9380, 1952
35. Inokawa, S., J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect. 73, 334 (1952);
ref.: C.A. 47, 862 (1953)
36. Szantho, E., et al., Farmacia 19, 115 (1971) ref.: C. 111, 4/415 (1972)
37. Baveja, S.K., Kohli, M.S., Ind. J. Pharm. 32, 182 (1970)
38. Rjaposova, O.J., Nazarov, B.V., Farmacija (Moskau) 19, 21 (1970);
ref.: C. 111, 2/195 (1972)
39. Deluca, P.P., Kostenbauder, H.B., J. Pharm. Sci. 49, 430 (1960)
40. Bahal, C.K., Kostenaubder, H.B., J. Pharm. Sci. 53, 1027 (1964)
41. Tillmann, W.J., Kuramoto, R., J. Pharm. Sci. 46, 211 (1957)
42. Lewis, K.E., Robinson, C.P., J. Colloid Interf. Sci. 32, 539 (1970)
43. Steele, J.W., Thiessen, J., J. Pharm. Pharmacol. 18, 179 (1966)
44. Körössyová, Z., Zathurecky, L., Pharmazie 26, 682 (1971)
45. Cid, E., Jaminet, Fr., J. Pharm. Belg. 26, 38 (1971)
46. Rjaposova, O.J., Nazarov, B.V., Farmacija (Moskau) 19, 17 (1970);
ref.: C. 111, 2/194 (1972)
47. Popovici, A., Jonescu, V., Farmacia (Buk.) 19, 151 (1971); 19, 157 (1971);
ref.: C. 111, 4/415 (1972)

48. Kennon, L., Higuchi, T., J. Am. Pharm. Ass. 45, 157 (1956)
49. Saito, S., Kolloid Z. u. Z. Polymere 154, 19 (1957)
50. Mohay, J., Kedvessy, G., Mitt. Dtsch. Pharm. Ges. 32, 141 (1962)
51. White, H. J., jr., Adsorption of Cationic Surfactants by Cellulosic Substrates
in E. Jungermann, Cationic Surfactants, New York 1970
52. Aleksandrovich, Kh. M., Knysh, V. L., Ser. Khim. Navuk 1970, (4). 109;
ref.: C. A. 74, 14375r (1971)
53. Coletta, V., Rubin, H., J. Pharm. Sci. 53, 953 (1964)
54. Jablon, P. A., Banker G. S., Smolen V. F., J. pharm. Sci. 59, 1143 (1970)
55. Kluczkowska, B., Krowczynski, L., Kulpinka, B., Farm. Pol. 26, 451 (1970)
56. Jaminet, Fr., J. Pharm. Belg. 19, 144 (1964)
57. Kanemiva et al., Yakuzai gaku 27, 238 (1967); ref.: C. A. 69, 80588 k (1968)
58. Lapidus H., Lordi, N. G., J. Pharm. Sci. 55, 840 (1966)
59. Salib, N. N., Pharm. Ind. 34, 671 (1972)
60. Mark, R. E., Kaloni, P. N., Tang, R. -C., Gillis, P. P., Text. Res. 39 (3), (1969)
61. Mark, R. E., Kaloni, P. N., Tang, R. -C., Gillis, P. P., Science, 164, 72 (1969)
62. Gillis, P. P., Mark, R. E., Tang, R. -C., J. Mat. Sci. 4, 1003 (1969)
63. Manley, R. S. J., Nature 204, 1155 (1964)
64. Lin, Y. S., Fibre Sci Technol, 5, (1972)
65. Heyn, A., Kolloid Z. u. Z. Polymere 244, 309 (1971)
66. Graf, E., Graser, M., Walker, R., Mitt. Dtsch. Pharm. Ges. 41, 61 (1971)
67. Kereszetes, A., Kedvessy, G., Pharmazie 20 (6), 1965
68. Methocel Handbuch, Dow Chemical Comp. 1966
69. Tylose Mitt. d. Fa. Hoechst AG, Frankfurt
70. Lindenfors, S., Papier 21, 65 (1967)
71. Prillig, E. B., J. Pharm. Sci 58, 1245 (1969)
72. Brown, W., Henley D., Öhmann, J., Makromolek. Chemie 63, 49 (1963)
73. Schurz, J., Bayer, L., Papier 24 (7), 1970
74. Nishida, K., Watanabe, Kolloid Z. u. Z. Polymere 244, 346 (1971)
75. Nishida, K., Akimoto, T., Shindate, H., Uedaira, H., Kolloid Z. u. Z.
Polymere 243, 97 (1971)

76. Chan, F.S., Minhas, P.S., Robertson, A.A., J. Coll. Interf. Sci 33 (4), 586, 1970
77. Haul, R., Dümbgen G., Chem.-Ing-Techn. 32, 349 (1960)
78. Haul, R., Dümbgen, G., Chem.-Ing-Techn. 35, 586 (1963)
79. Ströhlein Fa., Messung von Oberflächengrößen feinteiliger Stoffe
80. John, R., Severin, D., Chem.-Ing-Techn. 1, 57 (1965)
81. Boesen, C.E., Cellul. Chem. Technol. 4, 149 (1970)
82. Child, T.F., Polymer 13, 259 (1972)
83. Kimura, M., Hatakeyama, H., Usuda, M., Nakano, J., J. Appl. Polym. Sci 16, 1749 (1972)
84. Ogiwara, Y., J. appl. Polym. Sci 14, 303 (1970)
85. Hornuff, G. u. Gärtner, R., Melliand Textilber. 6. 7, 8 (1970)
86. Garrett, E.R., J. Pharm. Sci. 52, 600 (1963)
87. Garrett, E.R., J. Pharm. Sci. 52, 400 (1963)
88. Lippold, B.C., PharmuZ 1, 55 (1972)
89. Parke, T.V., Davis, W.W., Anal. Chem. 26, 642 (1954)
90. Albert, A., Sergeant, E.P., Ionization Constants, London 1962, S. 57 f.
91. Schmid, G., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 71/8, 778 (1967)
92. Harris, F.E., Rice, S.A., J. Phys. Chem. 61, 1360 (1957)
93. Morawetz, H., Macromolecules in solution
2. Auflage, New York (1966)
94. Alexandrowicz, Z., J. Polymer Sci. 40, 91, 1959
95. Kawaguchi Yoshikazu und Nagasawa Mitsuru, J. Phys. Chem. 73, 4382 (1969)
96. Huizenga, J.R., Grieger, P.F., Wall, F.T., J. Am. Chem. Soc. 72, 2636, 4228 (1950)
97. Mandel, M., Europ. J. Polym. Sci. 6, 807 (1970)
98. Mandel, M., Leyte, J.C., J. Electroanal. Chem. 37, 297 (1972)
99. Mandel, M., J. Polym. Sci. Part A - 2 8 (10), 185
100. Helfferich, F., Ionenaustauscher Bd. I, Weinheim Bergstr. 1959
101. Ullmann, E., Sommer, F., Arch. Pharm. 306, 17 (1973)

102. Koning, J., van Senden, K.G., Chem. Weekblad 65, 321 (1966);
Fette, Seifen Anstrichmittel 70, 36 (1968)
103. Némethy, G., Scheraga, H.A., J. Chem. Phys. 36, 3382 (1962)
104. Reichardt, C., Lösungsmittel-Effekte in der organischen Chemie, Verlag
Chemie, Weinheim/Bergstr. (1969)
105. Ullmann E., APV-Inf. 1964, S. 30
106. Thoma, K., Ullmann, E., Macionga, H., Loos, P.,
23. Internat. Kongr. pharm. Wiss., Münster 1963
107. Rupprecht, H. Dissertation München 1968
108. Ågren, A., Elofsson R., Act. Pharm. Suec. 4, 281 (1967)
109. Ullmann, E., Bauer, G., Arch. Pharm. 306, 81 (1973)
110. Stanislaus, F., Dissertation München in Vorbereitung
111. Thoma, K., Habilitationsschrift München 1964
112. Centola, G., Ann. Sci. textiles belges 3, 157 (1955)
113. Mohrschulz, P., Dissertation München 1969
114. Fickel O., Dissertation München 1968
115. Scholtan, W., Makromolekulare Chem. 11, 131 (1953)
116. Thoma, K., Ullmann, E., Loos, P., Pharm. Ztg. 46, 1724 (1966)
117. Harris, F.E., Rice, S.A.
J. Phys. Chem. 61, 1360 (1957)
118. Szwarcz, M., F.R.S. Editor
Ions and Ion Pairs in Organic Reaktionen (Vol. 1), Wiley-Interscience,
New York 1972
119. Schmid, G., Ber. Bunsenges. phys. Chem. 71/8 778 (1967)
120. Higuchi, T., J. Am. Pharm. Ass. 43, 646 (1954)
121. Shaw, D.J., Introduction to Colloid and Surface Chemistry, London 1966, 119 ff.
122. Asai, K., Takaya, K., Ise, N., J. Phys. Chem. 73, 4071 (1969)
123. Klaudianos, St., Pharm. Ind. 33, 296 (1971)
124. Lippold, B.C., und Lippold, B.H., Pharm. Ind. im Druck

125. Carkhuff, E. O., Boyd, W. M. F., J. Amer. pharmac. Assoc. Sci. Edit.
43, 240 (1954)
126. Thoma, K., Ullmann, E., Loos P., Pharm. 18, 414 (1963)
127. Thoma, K., Ullmann, E., Fickel. O., Arch. Pharm. 303 297 (1970)
128. Higuchi, T., Kuramoto, R., Kennon, L., Flanagan, T., Polk, A.,
J. Am. Pharm. Ass. 43, 646, (1954)
129. Lange, H., Kolloid-Z. 121, 61 (1951)

LEBENS LAUF

Luise Henschel	geboren am 27.5.1941 in Potsdam als Tochter des Arthur Henschel und seiner Ehefrau Luise, geb. Mühlfriedel
Schulbildung	1947 - 1951 Volksschule in Potsdam, Forchheim/Obfr. und Rückersdorf/Mfr. 1951 - 1953 Mädchenrealgymnasium in Neuendettelsau 1953 - 1960 Wilhelm-Löhe-Schule in Nürnberg
Reifeprüfung	13. 7. 1960 in Nürnberg
Berufsausbildung	
Praktikantenzeit	1960 - 1962 Johannisapotheke Lauf/Pegn.
Pharmazeutisches Vorexamen	13. 9. 1962
Studium d. Pharmazie	SS 1963 bis SS 1966
Staatsexamen	27. 10. 1966
Kandidatenzeit	1. 11. 1966 bis 31. 12. 1966 Dom-Apotheke Gelsenkirchen 1. 1. 1967 bis 31. 10. 1967 Hirsch-Apotheke Düsseldorf
Bestallung als Apotheker	13. 11. 1967
Wissenschaftliche Arbeit	Mai 1968 bis Dez. 1972 unter Anleitung von Frau Professorin Dr. E. Ullmann am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
Berufliche Tätigkeit	1. 5. 1968 bis 15. 4. 1970 wissenschaftliche Hilfskraft, seit 16. 4. 1970 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistenstelle am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Direktoren: Professor Dr. Dr. h. c. E. Bamann; Professor Dr. H. -D. Stachel; Professor Dr. F. Eiden; Professor Dr. D. Severin

